C.P.

VOL. 107 APRILIE - IUNIE 2003 ISSN: 0048-7848 Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

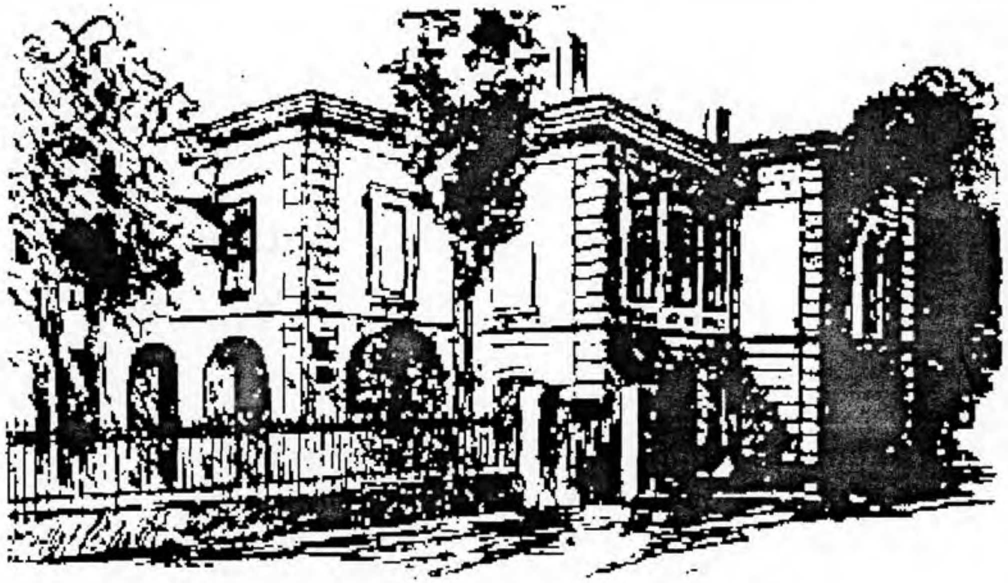
A SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI DIN IAŞI

SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
şi în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian Laurenţiu INDREI,
Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Carmen VULPOI, Mihaela MUNTEANU, Lucian BOICULESEI,
Corina DIMA-COZMA, Gabriel DIMOFTE, Cristina Gabriela Tuchiluş,
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors :
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact :
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 107/2003, Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA : IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

P. Duhaut : L'épidémiologie clinique : pourquoi faire ou pour faire quoi? 247

ACTUALITĂŢI

A. Ivan Doina Azoicăi : SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). Maladie transmisibilă emergentă 250
O. Brumariu, Florentina Cucer, Mihaela Munteanu : Aspecte actuale ale sindromului hemolitic şi uremic la copil 253
E.V. Gorduza, Ortansa Stoica, M. Covic : Importanţa factorilor genetici în patogenia sterilităţii umane periferice (gonadică şi postgonadică) 261
D. Cuciureanu, Felicia Ştefanache : Absenţele epileptice - actualităţi în fiziopatologie 268
D.N. Şerban, Lăcrămioara Şerban, Simona Mihaela Slătineanu, Gh. Petrescu : Dinamica citosolică a calciului şi contracţia muşchiului neted. III. Fluxuri de calciu plasmalemale 274
R. Artenie, Didona Ungureanu, Anca Artenie, Gina Botnariu, Ecaterina Anisie : HDL-colesterolul - participant activ sau pasiv în patogenia aterosclerozei? 282
Carmen Ştefănescu, Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai, V.L. Drug, V. Luca : Implicaţii digestive ale infecţiei cu virusul imunodeficienţei uman 288
V.L. Drug, Ingrid Popa, Cristina Cijevschi, L. Miron, Dana Mitrică, C. Stanciu : Metastazele hepatice cu punct de plecare necunoscut 298
V. Rusu, Cipriana Ştefănescu, Maria Rusu, Mihaela Costin, D. Hountis : Image Processing in Myocardial SPECT Acquisition 306
C. Grigoraş : Tusea cronică - probleme de diagnostic etiologic 312
F. Grecu : Parcursul transplantului hepatic 317
Antigona Trofor : Mucoviscidoza : cadru nosologic, factori de risc, algoritm de diagnostic, principii terapeutice 323
Ana Stratone, Carmen Stratone, Fl. Topoliceanu : Neurotransmiţătorii şi dependenţa de alcool 331
Graţiela Popa, Eliza Gafiţanu : Comprimatele orodispensabile, formă farmaceutică modernă 337
Andreia Cociorvă, M.I. Lazăr, Doina Lazăr : Implicaţiile ciclodextrinelor în analiza şi controlul medicamentelor 343

ARTICOLE ORIGINALE

Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, C. Diaconu, E. Carasevici : Supraexpresia produsului genei c-erbB-2 se asociază cu factori de prognostic rezervat în carcinomul mamar 349
Irina Draga Căruntu : Analiza statistică şi regresională în interpretarea rezultatelor de morfometrie computerizată 354
Natalia Costuleanu, Liliana Foia, Simona Mihaela Slătineanu, L.L. Indrei, M. Costuleanu, Gh. Petrescu : Antagonizarea efectelor contractile ale Angiotensinei II de către poliamine la nivelul aortei izolate de şobolan 361
Maria Sultana Mihailovici, S. Teleman : Hiperplazia endometrială - factor de prognostic favorabil în carcinomul endometrial 367

M. Pricop, Liliana Strat, Simona Muscă, A. Florea, S. Slătineanu, R. Maxim, Anca Negură : Elemente practice privind diagnosticul şi tratamentul leziunilor mamare benigne ... 371
Simona Muscă, Liliana Strat, R. Maxim, Anca Negură, A. Florea, S. Slătineanu, M. Pricop : Riscul malignizării unor leziuni mamare benigne 375
S. Teleman, Maria Sultana Mihailovici : Corelaţii morfologice între leziunile hiperplazice endometriale, leiomiomul uterin şi leziunile ovariene asociate 379
Anca Artenie, Didona Ungureanu, R. Artenie, Gina Botnariu, Ecaterina Anisie : Evaluarea funcţiei sistolice şi diastolice a ventriculului stâng la pacienţii cu diabet zaharat cu microalbinurie 383
Cristiana Filip, Didona Ungureanu, Cristina Nechifor, Vasilica Matei, D. Chelărescu, Irina-Draga Căruntu, C. Florea, M. Nechifor : The Role of Some Prostaglandin Analogous in Experimental Intoxication Produced by Carbon Tetrachloride in Rats 388
Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Cristina Maftei, Adriana Cosmei, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu : Aspecte ale hipertensiunii arteriale în coarctaţia de aortă la vârsta copilăriei 393
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, R. Artenie, Paloma Manea, C. Rezuş, Alina Burdujan, A. Hrustovici, A. Cosovanu : Aspecte ale leziunilor valvulare degenerative mitrale întâlnite în practica medicală 399
C. Pricop, C. Novac, V. Gheorghiu, Irina Negru, R. Ştefănescu, D. Negru, Adriana Pricop : Ureterolitotomia versus ureteroscopia retrogradă pentru calculul ureteral lombar. O analiză a costurilor 404
G.S. Aprodu, B. Savu, Simona Gavrilescu, C. Botez, F. Filip, V. Munteanu, Al. Vlad : Complications following Gastric Tube Esophagoplasty in Children 409
O. Alexa, P. Sîrbu, N. Georgescu : Utilitatea şurubului de compresie special (DCS) în fracturile intertrohanteriene 414
Adorata Coman, Georgeta Palel, Cynthia Petrovanu, Rodica Petrovanu, Valeria Hurduc : Prevalenţa diabetului zaharat tip 2 în ambulatorul de medicină internă 418
L.V. Boiculese, G. Dimitriu : Multivalued Logic in Breast Cancer Detection 424
L.L. Indrei, Elena Mihaela Cărăuşu, Anca Indrei, Carmen Biru, Al.D. Ciochină : Investigarea consumului de alcool la adulţii hipertensivi 429
Marilena Onofrei, V. Năstase, V. Dorneanu, Florica Dima, Maria Vasilescu, F.M. Musteaţă : Spectrofotometria în VIS utilizată la determinarea cantitativă a iodurii din produse alimentare de origine animală 435
Gh. Dănilă, Georgeta Rusu, Georgeta Iona Alexandru, Lenuţa Profire : Cercetări în seria metil-xantinelor. Sinteza şi caracterizarea fizico-chimică a unor 7-R-1,3-dimetil-xantine 439
O. Ciobanu : Învăţământ la distanţă cu ajutorul Internet-ului în domeniul bioingineriei 444

CAZURI CLINICE

Ioana Dana Alexa, Oana Paraschiv, Gina Constantinescu, Larisa Panaghiu, Florentina Palade : Când punem diagnosticul de *sindrom overlap* 448
Doina Butcovan, Cătălina Arsenescu, Cleopatra Borza, Rodica Omete, M. Balasanian, G.I.M. Georgescu : Cardiac Leiomyosarcoma. Case Report 453
C. Burcoveanu, R. Popa, Genoveva Hău, R. Petrea, K. Nabhan : Opţiuni terapeutice în infecţia parţială a grefonului sintetic aorto-bifemural 459
TEZE DE DOCTORAT 463

EVOCĂRI

Prof. dr. doc. Lazăr Wasserman 465

IN MEMORIAM

Dr. Radu Corcaci 470
Noutăţi : 260, 273,297, 311, 316, 353, 366, 378, 382, 387, 392, 398, 408, 417, 424, 428, 443, 447, 452, 458, 462

CONTENTS

EDITORIAL

P. Duhaut : L'épidémiologie clinique : pourquoi faire ou pour faire quoi ? 247

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

A. Ivan Doina Azoicăi : SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). Emergent Transmissible Disease 250
O. Brumariu, Florentina Cucer, Mihaela Munteanu : Actual Aspects of Hemolytic Uremic Syndrome in Children 253
E.V. Gorduza, Ortansa Stoica, M. Covic : Importance of Genetic Factors in Pathogenesis of Gonadal and Postgonadal Human Infertility 261
D. Cuciureanu, Felicia Ştefanache : Absence Seizures - Recent Pathophysiologic Data 268
D.N. Şerban, Lăcrămioara Şerban, Simona Mihaela Slătineanu, Gh. Petrescu : Cytosolic Calcium Dynamics and Smooth Muscle Contraction. III. Plasmalemal Calcium Fluxes 274
R. Artenie, Didona Ungureanu, Anca Artenie, Gina Botnariu, Ecaterina Anisie : HDL-Cholesterol - Active or Passive Participant in the Pathogenesis of Atherosclerosis ? 282
Carmen Ştefănescu, Cristina Cijevschi Prelipcean, Cătălina Mihai, V.L. Drug, V. Luca : Digestive Implications of Human Immunodeficiency Virus Infection 288
V.L. Drug, Ingrid Popa, Cristina Cijevschi, L. Miron, Dana Mitrică, C. Stanciu : Liver Metastases with Unknwon Primary Site 298
V. Rusu, Cipriana Ştefănescu, Maria Rusu, Mihaela Costin, D. Hountis : Image Processing in Myocardial SPECT Acquisition 306
C. Grigoraş : Chronic Cough - Etiological Diagnosis Problems 312
F. Grecu : Running Through the Liver Transplantation 317
Antigona Trofor : Mucoviscidosis : Background, Risk Factors, Diagnosis Strategy, Treatment Principles 323
Ana Stratone, Carmen Stratone, Fl. Topoliceanu : The Neurotransmitters and Alcohol Dependence 331
Graţiela Popa, Eliza Gafiţanu : Oraly Disintegrating Tablets. A New, Modern, Solid Dosage Form 337
Andreia Cociorvă, M.I. Lazăr, Doina Lazăr : Cyclodextrins Implications in Drug Control and Analysis 343

ORIGINAL PAPERS

Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, C. Diaconu, E. Carasevici : Overexpression of c-erbB-2 Gene Product is Associated with Poor Prognostic Factors in Breast Carcinoma 349
Irina Draga Căruntu : Statistical and Regression Analysis in Interpreting Computerized Morphometric Results 354
Natalia Costuleanu, Liliana Foia, Simona Mihaela Slătineanu, L.L. Indrei, M. Costuleanu, Gh. Petrescu : Polyamines Antagonizing Angiotensin II Contractile Effects in Isolated Rat Aorta 361
Maria Sultana Mihailovici, S. Teleman : Endometrial Hyperplasia Predicts a Better Prognosis in Endometrial Carcinoma 367

M. Pricop, Liliana Strat, Simona Muscă, A. Florea, S. Slătineanu, R. Maxim, Anca Negură : Practical Aspects in Diagnosis and Treatment of Benign Breast Lesions 371
Simona Muscă, Liliana Strat, R. Maxim, Anca Negură, A. Florea, S. Slătineanu, M. Pricop : Malignancy Risk in Some Benign Mammary Lesions 375
S. Teleman, Maria Sultana Mihailovici : Morphological Correlations Between Endometrial Hyperplasias, Uterine Leiomyoma and the Ovarian Associated Lesions 379
Anca Artenie, Didona Ungureanu, R. Artenie, Gina Botnariu, Ecaterina Anisie : Evaluation of the Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle in Patients with Diabetes Mellitus and Microalbuminuria 383
Cristiana Filip, Didona Ungureanu, Cristina Nechifor, Vasilica Matei, D. Chelărescu, Irina-Draga Căruntu, C. Florea, M. Nechifor : The Role of Some Prostaglandin Analogous in Experimental Intoxication Produced by Carbon Tetrachloride in Rats 388
Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Cristina Maftei, Adriana Cosmei, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu : Clinical Aspects of Hypertension in Children with Aorta Coarctation 393
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, R. Artenie, Paloma Manea, C. Rezuş, Alina Burdujan, A. Hrustovici, A. Cosovanu : Some Aspects Regarding the Degenerative Mitral Valvular Lesions Encountered in Medical Practice 399
C. Pricop, C. Novac, V. Gheorghiu, Irina Negru, R. Ştefănescu, D. Negru, Adriana Pricop : Ureterolithotomy versus Retrograde Ureteroscopy for Lumbar Ureteral Stone. A Cost Analysis 404
G.S. Aprodu, B. Savu, Simona Gavrilescu, C. Botez, F. Filip, V. Munteanu, Al. Vlad : Complications following Gastric Tube Esophagoplasty in Children 409
O. Alexa, P. Sîrbu, N. Georgescu : Dynamic Condylar Screw (DCS) in Reverse Oblique Trochanteric Fractures 414
Adorata Coman, Georgeta Palel, Cynthia Petrovanu, Rodica Petrovanu, Valeria Hurduc : Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in an Internal Medicine Ambulatory Care Department 418
L.V. Boiculese, G. Dimitriu : Multivalued Logic in Breast Cancer Detection 424
L.L. Indrei, Elena Mihaela Cărăuşu, Anca Indrei, Carmen Biru, Al.D. Ciochină : Alcohol Intake Assessment in a Group of Hypertensive Adults 429
Marilena Onofrei, V. Năstase, V. Dorneanu, Florica Dima, Maria Vasilescu, F.M. Musteaţă : VIS Spectrophotometry Used for Quantitative Determination of Iodine in Food Products of Animal Origin 435
Gh. Dănilă, Georgeta Rusu, Georgeta Iona Alexandru, Lenuţa Profire : Researches in Methylxanthine Series. Characterization of Some 7-R-1,3-dimetil-xanthine Derivatives 439
O. Ciobanu : Distance Learning Using Internet in the Field of Bioengineering 444

CASE REPORTS

Ioana Dana Alexa, Oana Paraschiv, Gina Constantinescu, Larisa Panaghiu, Florentina Palade : Overlap Syndrome Diagnosis 448
Doina Butcovan, Cătălina Arsenescu, Cleopatra Borza, Rodica Omete, M. Balasanian, G.I.M. Georgescu : Cardiac Leiomyosarcoma. Case Report 453
C. Burcoveanu, R. Popa, Genoveva Hău, R. Petrea, K. Nabhan : Therapeutical Options in Partial Infected Aorto-bifemural Prosthetic Grafts 459

PH.D. THESIS

463

EVOCATION

Prof. dr. doc. Lazăr Wasserman 465

IN MEMORIAM

Dr. Radu Corcaci 470
News : 260, 273,297, 311, 316, 353, 366, 378, 382, 387, 392, 398, 408, 417, 424, 428, 443, 447, 452, 458, 462

EDITORIAL

L'ÉPIDÉMIOLOGIE CLINIQUE : POURQUOI FAIRE OU POUR FAIRE QUOI ?

Épidémiologie clinique : juxtaposition de deux termes *a priori* contradictoires. Quelle relation entre ce que l'on a appelé jusqu'a présent épidémiologie, qui selon les pays couvre le champ des maladies transmissibles ou les méthodes de santé publique, et la clinique que nous pratiquons tous les jours ? L'épidémiologie clinique est-elle le domaine des épidémiologistes, des spécialistes de santé publique, des cliniciens ?

L'épidémiologie clinique est née ces trente dernieres années, pour se répandre activement dans les universités a la surface du globe pendant les quinze dernieres. Elle représente sans doute a l'heure actuelle, la grande vague de fond renouvelant la pensée médicale clinique : si le 19eme siecle a vu poindre la méthode expérimentale avec Claude Bernard, les premiers grands progres de la biologie avec Pasteur, et le démembrement des grandes entités pathologiques grâce au travail de nosologie et de description des maladies des grands cliniciens (Charcot, Babinski n'en sont que deux exemples), si la seconde moitié du 20eme siecle a vu l'envolée de la génétique, de l'immunologie et de la biologie moléculaire, il manquait encore aux cliniciens une méthode leur permettant de mieux répondre aux questions fondamentales de la pratique quotidienne : comment mieux diagnostiquer une maladie ? comment mieux comprendre ses facteurs de survenue ? ses facteurs pronostiques ? comment mieux la traiter ? dans la masse de nos habitudes, lesquelles sont améliorables ? dans la masse de nos connaissances, quelles sont les notions solides ? fragiles ? lesquelles, non fondées mais légitimées par la répétition de la pratique ou de l'écriture, doit-on remettre en question et peut-etre abandonner ? entre deux attitudes différentes, deux écoles de pensée, laquelle faut-il préférer pour le bien de nos patients ? Le nouveau est-il forcément le meilleur ?

C'est la le domaine de l'épidémiologie clinique, qui, en utilisant les méthodes analytiques développées en épidémiologie fondamentale, en santé publique et en biostatistique, intéresse donc en premier chef les cliniciens et ne peut pas plus etre ignorée d'eux que les découvertes des microbes en son temps...

La pensée de l'épidémiologie clinique suit de tres pres l'histoire naturelle puis médicale des maladies et y ajuste ses outils : les études cas-témoins, les études de cohorte, et leurs variantes servent a mieux cerner les facteurs de risque et les causes des maladies ; l'étude des tests diagnostiques a mieux comprendre les avantages, mais aussi les limites, des moyens diagnostiques dont nous disposons : nous pouvons parfois etre surpris de l'importance des faux positifs, ou des faux négatifs, de telle ou telle méthode meme moderne (l'angioscanner pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire en représentant un exemple récent, et il a fallu plusieurs années pour que la confiance mise dans cet examen soit ébréchée par l'évidence des faits) ; les essais randomisés, a évaluer notre thérapeutique au-dela des affirmations des uns et des autres ; les cohortes de suivi des patients, avec établissement de courbes de survie correctement construites, a isoler les facteurs pronostiques, déterminer les patients plus graves susceptibles dans l'avenir d'etre traités de façon plus intensive, les patients moins graves chez lesquels alléger la thérapeutique et diminuer ses effets secondaires potentiels sera nécessaire ; l'évaluation économique enfin, a mieux utiliser nos ressources forcément limitées et, pour les médecins, a savoir discuter sur pied d'égalité avec les économistes et influencer les choix de santé publique effectués par les non-médecins.

Les apports rapides de l'épidémiologie clinique pour les patients découlent directement des connaissances ainsi acquises, et il s'agit la de sa justification principale... voire unique. L'épidémiologie clinique peut-elle cependant apporter quelque chose au médecin (hormis le fait que comme chacun, il risque de devenir patient un jour ?).

La réponse est évidente : il suffit d'ouvrir une revue médicale de bon niveau pour se rendre compte qu'aucun article publié dans un journal international ne se passe, a l'heure actuelle, des méthodes de l'épidémiologie clinique. Un travail original n'est plus publiable, ses résultats ne peuvent plus etre considérés comme crédibles et etre appliqués a d'autres patients, si la méthodologie de recherche clinique n'est pas rigoureuse, les objectifs clairement définis, les données correctement mesurées et collectées, les biais et défauts bien pesés, l'analyse effectuée dans les regles de l'art. A défaut, l'article quelque soit le travail qu'il représente est condamné a ne pas etre publié ou a n'etre accepté que dans des revues de moindre importance, et l'on voit dans les pays occidentaux ces revues décroître et finalement disparaître faute de lecteurs. Cette évolution est sensible dans les pays d'Europe de l'Ouest, et correspond a quelque chose d'inéluctable. La disparition d'une revue peut traduire, malheureusement, le déclin de la communauté médicale qu'elle représentait... ou alors, le fait que cette communauté médicale s'est heureusement tournée vers les revues plus riches en information rigoureuse.

On pourra objecter que la recherche clinique ainsi conduite ne peut etre réalisée sans financement important. C'est faux : les principaux ingrédients sont les compétences médicales en méthodologie de recherche clinique, l'association des cliniciens, méthodologistes et statisticiens d'accord pour construire d'abord, mettre a exécution ensuite, un projet correspondant a une question pouvant etre résolue dans l'état actuel des connaissances, et l'inclusion des patients. La Roumanie possede de ce point de vue une richesse devenue rare dans la plupart des pays d'Europe : de grands hôpitaux, de grands centres universitaires référents pour de grandes régions et soignant un grand nombre de patients. Beaucoup de nos centres reveraient de ces facilités d'inclusion. Il faut ensuite que les cliniciens collaborent entre eux, et participent aux projets les uns des autres dans une entraide bien comprise : nous avons tous avantage a nous entraider, a consacrer un peu de notre temps au travail de recherche du collegue, de telle sorte a ce qu'il fasse de meme et que nos études puissent aboutir... et c'est ainsi qu'avec peu de moyens mais une bonne volonté conjuguée, nous pourrons faire progresser nos connaissances, améliorer les soins apportés a nos patients, et faire reconnaître dans la communauté médicale internationale les travaux et la qualité de nos universités. La recherche clinique, dans presque tous les pays du monde a l'exception des Etats-Unis, est basée sur le volontariat des médecins cliniciens et leur participation bénévole aux protocoles élaborés par un petit nombre d'entre eux avec l'aide d'une unité de recherche clinique.

La Faculté de Médecine de Iasi a la chance de posséder une telle unité, grâce au travail et a la persévérance du Pr Doina Azoicai, et au soutien du Doyen Valeriu Rusu. Cette unité fait partie du RECIF (Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone), dirigé a Lyon par le Doyen Hélene Pellet. Elle entretient des relations constantes avec les membres du réseau appartenant tout particulierement a l'autre unité roumaine, dirigée a Bucarest par le Dr Cristian Baicus, et a la Faculté de Médecine d'Amiens. La vocation de cette unité est de fournir aux médecins cliniciens soucieux de rigueur et de qualité dans leur recherche, toute l'aide méthodologique nécessaire de la conception a l'analyse de leur étude, en passant par la réalisation pratique, la constitution d'une base de données analysable, la détection des biais et problemes de structure de l'étude, leur correction, leur prise en compte dans l'analyse des données et l'expression des résultats. L'unité organise aussi chaque année au printemps, un séminaire intensif (4 niveaux successifs sont ainsi enseignés) destiné avant tout aux cliniciens désireux de se perfectionner dans ce domaine et de mener a bien leurs travaux personnels.

La présence d'une telle unité au sein d'une Faculté de Médecine représente une chance pour la communauté médicale universitaire toute entiere, et la preuve de l'esprit d'entreprise de ses membres ! Nous accompagnons de nos vœux et de nos efforts l'essor de cette unité de recherche clinique, et souhaitons que ses services sauront etre sollicités et appréciés au sein du CHU ! Nous ne doutons pas de son succes dans les années a venir, car il serait a contrario dommageable de ne pas prendre en marche le train de l'évolution de la pensée médicale actuelle... et d'accumuler du retard la ou les ressources en patients et compétences médicales des hôpitaux de Roumanie, permettraient facilement de prendre de l'avance.

Professeur Pierre Duhaut

Médecine Interne
RECIF, CHU d'Amiens

N.B.

Autorul acestui editorial, Pierre Duhaut, este profesor de medicină internă la Facultatea de Medicină din Amiens - Franţa. S-a format ca specialist în medicina internă la cunoscutul Spital Eduard Herriot din Lyon. A efectuat studii aprofundate în genetică şi imunologie. De asemenea, s-a specializat în domeniul epidemiologiei clinice la Universitatea Chapel Hill, Carolina de Nord, SUA. În continuare, a devenit unul dintre fondatorii RECIF (Réseau d'Épidémiologie Clinique International Francophone) dezvoltată de Universitatea Claude Bernard din Lyon şi susţinută de Fundaţia Marcel Merieux, care se află în relaţie cu programul INCLEN (International Clinical Epidemiology Network). De unde importanţa editorialului de faţă în perceperea utilităţii epidemiologiei clinice, deopotrivă în cercetarea clinică şi în practica medicală.

Cititorii vor remarca, desigur, aprecierile autorului referitoare la medicina românească, la Facultatea de Medicină din Iaşi, unde a fost înfiinţată o unitate de epidemiologie clinică, afiliată la RECIF, şi condusă de D-na Conf. Dr. Doina Azoicăi. Este o şansă pentru şcoala medicală ieşeană care, valorificată, înseamnă integrarea într-una din căile majore de evoluţie a gândirii medicale actuale.

Prof. Dr. Valeriu Rusu

Redactor şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

ACTUALITĂŢI

SARS (SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME) MALADIE TRANSMISIBILĂ EMERGENTĂ

A. Ivan, Doina Azoicăi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Catedra de Epidemiologie

SARS (SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME). EMERGENT TRANSMISSIBLE DISEASE (Abstract). Of the reemergent transmissible diseases of the past decades, SARS is probably not the last to express the alterations occuring in the relationships of the human being with its global ecosystem. The life of contemporary man is characterized, among others, by a huge thirst for traveling, for varied reasons, consequence of the globalization process. SARS virus, mutant belonging to *Coronaviridae*, occurred in one of the most densely populated areas of the world. There are two main moments marking the reemergence and evolution of SARS: firstly, the onset of the epidemic in China in November 2002 followed by the worldwide spread of the epidemiological process, and secondly the discovery of SARS virus as a mutant of coronaviruses in March-April 2003 in USA, Canada, and Hong Kong. The possibilities of general and special prevention, and particularly vaccine prevention are likely to bring this disease under control. **Key words**: REEMERGENT TRANSMISSIBLE DISEASE, SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME, MUTANT CORONAVIRUS

DATE EPIDEMIOLOGICE

Deşi, retrospectiv, maladia SARS este posibil să fi evoluat sporadic în China, în perioada 16 nov. 2002 - 9 febr. 2003, în 6 municipii din provincia Guangdong, a fost semnalată o maladie de tip pseudogripal, dar cu evoluţie severă în 5-10 % din cazuri. Astfel că după primul caz, înregistrat la 16 noiembrie 2002, sunt raportate, pentru această perioadă, 305 cazuri cu 5 decese. Maladia manifesta tendinţa de epidemizare şi pandemizare şi la 15 februarie 2003 sunt raportate 380 cazuri în 3 continente (1,2,3). În aceste condiţii OMS instituie *alertă globală* şi, după 25 februarie 2003, este declanşată supravegherea epidemiologică mondială (4,5). La 21 martie 2003 este oficializată denumirea de SARS cu pneumopatie atipică iar, raportat la populaţie, provincia Hong Kong este cea mai afectată raportându-se, la 14 aprilie 2003, 1232 cazuri cu 56 decese interesând îndeosebi personalul medico-sanitar, studenţi, contacţi familiali şi vizitatorii bolnavilor spitalizaţi. După această dată, maladia este prezentă în 4 provincii şi în capitala Beijing. La nivel mondial, SARS se extinde, favorizată de brasajul populaţional, astfel că la 15 aprilie 2003 sunt raportate în 22 de ţări din Asia, America de Nord şi Europa, la OMS, 3235 cazuri cu 154 decese pentru ca la *2 mai 2003* numărul cazurilor să depăşească 6000, cu peste 150 decese, în 29 state (6,7).

Cazul index a fost confirmat epidemiologic şi clinic la Hanoi, în Vietnam. Acesta era un bărbat de vârstă mijlocie, comerciant care a călătorit frecvent în Asia de Sud-est. A fost internat la *26 februarie 2003* cu: febră ridicată, tuse uscată, mialgii, uşoară durere la nivelul faringelui. După 4 zile se asociază tulburările respiratorii severe şi trombocitopenia şi are un sfârşit letal la *13 martie 2003*. Cazuri similare au fost descrise anterior în Hong Kong. Au fost reţinute ca elemente comune: incubaţia de 2-7 (3-5) zile, tendinţa la manifestare nosocomială, incluzând prioritar personalul medico-sanitar şi contacţii cu bolnavii, cazuri suspecte de SARS.

Sursele de virus SARS sunt reprezentate de bolnavii cu forme tipice sau atipice şi de purtătorii preinfecţioşi, sănătoşi şi foşti bolnavi.

Transmiterea de la surse la receptivi se poate realiza pe orizontală şi verticală, virusul fiind diseminat prin picăturile septice de la nivelul aparatului respirator, prin fecale şi urină, pe o durată de aproximativ 10 zile de la debut. S-a evaluat că imunogenitatea este redusă, infecţia se poate repeta la aceeaşi persoană şi *paradoxal*, reinfecţia poate fi mai severă.

DATE CLINICE

S-au semnalat forme clinice, cu o mare diversitate de la cele benigne la severe cu letalitate de 4-6%. Multe cazuri de infecţie a aparatului respirator pot mima SARS. La 1 aprilie 2003, OMS stabileşte definiţia de caz pentru supravegherea epidemiologică. Astfel este considerat *caz suspect*: 1. - o persoană care după 1 noiembrie 2002 a prezentat: febră > 38°C, tuse, dificultăţi respiratorii; expunere cu > 10 zile în urma contactului cu o persoană suspectă de SARS şi care a călătorit sau este rezident în zonele afectate; 2. - o persoană cu o afecţiune respiratorie diagnosticată care a dus la deces, după 1 nov. 2002; care a avut contact cu > 10 zile în urmă cu un caz suspect sau probabil a fi SARS şi care a călătorit sau este rezident în una din zonele afectate. *Cazul probabil* este considerat a fi: un caz suspect de SARS care la examenul radiologic prezintă infiltrate de tip pneumonie unilaterală care în 1-2 zile devine bilaterală, apoi se generalizează şi se instalează sindromul respirator sever şi care la necropsie prezintă aspect de pneumopatie severă. *Simptomele*: febră ridicată (100%), stare de rău general (100%), vertije (97%), cefalee (84%), mialgii (81%), ameţeli (61%), frisoane (51%), limfopenie (> 50%), tuse (39%), dureri faringiene (23%), tulburări respiratorii grave (10%), trombocitopenie (10%); se pot înregistra şi alte semne clinice sau paraclinice (exantem, inapetenţă, diaree, nivel crescut al transaminazei, creatininkinazei etc.)(5,6,7).

ETIOLOGIE

OMS a inclus, în reţeaua de supraveghere a SARS, 11 laboratoare care au cercetat variate familii de virusuri. La 12 aprilie 2003, cercetătorii de la The Michel Smith Genome Science Centre, din Vancouver, Canada, au izolat şi secvenţiat genomic, de la un pacient decedat prin SARS, un nou serotip de coronavirus. Acest mutant are 29.727 nucleotide lungi, iar organizarea generală este similară cu a altor coronavirusuri dar acest serotip, denumit virusul SARS, nu a fost semnalat anterior, la oameni sau animale. În S.U.A., la 14 aprilie 2003, specialiştii de la CDC au realizat o izolare similară de la un asiatic cu SARS vindecat. La 19 aprilie 2003, un colectiv mixt alcătuit din cercetători de la 6 unităţi şi departamente din Hong Kong au publicat, de asemenea, descoperirea unor coronavirusuri la bolnavii cu SARS.

Virusul SARS prezintă o rezistenţă mai ridicată decât coronavirusurile cunoscute. Astfel, rezistă pe suprafeţe timp de peste 24 ore şi mai multe zile, în fecale şi urină (8,9,10).

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Urmare a izolării virusului SARS, compania germană Artus din Hamburg a realizat un test util pentru evidenţierea virusului SARS în secreţiile nazo-faringiene, produse biopsice pulmonare, lichidul oral, urină şi fecale, în numai 2 ore faţă de testele curente pentru anticorpi, care necesită 10 zile.

Pentru cultivare se pot folosi celulele renale de maimuţă, urmată de utilizarea după necesităţi a testului de imunofluorescenţă indirectă, a RT-PCR, examenului histopatologic, a microscopiei electronice, clonarea şi secvenţierea genetică. Pentru diagnosticul serologic se foloseşte ELISA-adaptată. Concomitent se procedează la excluderea agenţilor etiologici ai gripei A şi B, paragripei 1, 2, 3, adenovirusurilor, VRS, virusul H_5N_1, coronavirusurile umane cunoscute (serotipurile: 229E, OC34, B814).

TRATAMENTUL

Se asociază, în raport de forma clinică şi momentul intervenţiei *igieno-dietetic*, *simptomatic* şi *special* cu *antibiotice* cu spectru larg, *antivirale* (oseltamivir, ribavirin, amantadina), *steroizi* (oral sau i.v.). Deşi folosite intensiv, în cazurile de SARS, nu se cunoaşte valoarea terapeutică a fiecăruia dintre aceşti agenţi terapeutici. Tratamentul *etiologic* este în curs de stabilire şi evaluare şi include variate scheme şi asocieri de antivirale, steroizi, interferoni etc.

PREVENŢIA

Prevenţia generală include supravegherea epidemiologică a "import-exportului" de SARS, cu educaţia grupurilor cu risc, efectuarea decontaminărilor, realizarea protecţiei individuale şi a triajului epidemiologic în aeroporturi, porturi etc. îndeosebi pentru călătorii dinspre zonele afectate din Asia de Sud-est.

Prevenţia specială nu dispune de experienţă. Se poate apela la blocarea aminopeptidazei N, cu ubenimex sau anticorpi monoclonaţi la grupurile cu risc crescut.

Prevenţia specifică va beneficia de vaccinuri pornind de la modelul existent, pentru protecţia faţă de infecţie cu coronavirusuri indeosebi a nou-născuţilor şi a animalelor şi păsărilor tinere, printre care letalitatea este ridicată (5,6,11,12,13,14).

BIBLIOGRAFIE

1. Rosling L, Rosling M. Pneumonia causes panic in Guangdong province. *BMJ* 200; 326: 416-421.
2. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC et al. A cluster of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1977-1985.
3. *** Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Weekly Epid Rec* 2003; 78: 81-86.
4. *** WHO issue global about cases of atypical pneumonia: cases of severe respiratory illness may spread to hospital staff. *WHO Geneva* 2003; March 12.
5. *** WHO recommended measures for persons undertaking international travel from areas affected by Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Weekly Epid Rec* 2003; 78, 14: 97-120.
6. Donnelly C, Anderson R et al. Results of first major epidemiological study of SARS. *Lancet* 2003; May 7: www.thelancet.com/subscription.
7. Schlangenhauf P, Ashraf H. Severe acute respiratory syndrome spreads worldwide. *Lancet* 2003; 361, 9362.
8. Falsey AR, Walsh EE. Novel coronavirus and severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361, 9366.
9. Peris JSM, Lar ST, Poon LLM et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 361, 9366: 1319-1325.
10. *** CDC lab analysis suggests new coronavirus may cause SARS. *CDC* 2003; March 24.
11. Kontoyiannis DP, Pasqualini R, Arap W. Aminopeptidase N inhibitors and SARS. *Lancet* 2003; 361, 9368.
12. Seto WH, Tsang D, Yung RWH et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361, 9368: 1519-1524.
13. Yang W. Severe acute respiratory syndrome (SARS): infection control. *Lancet* 2003; 361, 9366.
14. *** US Centers for Disease Control. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Am J Infect Control* 1996; 24: 24-52.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

ASPECTE ACTUALE ALE SINDROMULUI HEMOLITIC ŞI UREMIC LA COPIL

O. Brumariu, Florentina Cucer, Mihaela Munteanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica IV Pediatrie

ACTUAL ASPECTS OF HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME IN CHILDREN (Abstract): The authors are approaching the problem of hemolytic uremic syndrome, a common cause of acute renal failure in children. This review present an update about the pathophisiology of typical hemolytic uremic syndrome, usefull for understanding the clinical picture and the base for some modern therapeutical models. Concerning the evolution, the authors underline the importance of identifying the risk factors for acute phase, the extrarenal manifestations being considerated of vital risk. The atypical hemolytic uremic syndrome still has some uncertainities; the article try to make a synthesis of ethiopathogenity, clinical manifestations, evolution and therapeutical modern approaches. **Key words**: UREMIA, HEMOLYSIS

Sindromul hemolitic şi uremic (SHU) a fost descris de Gasser în 1955 şi cuprinde un grup de entităţi asemănătoare, cu expresie şi severitate clinică variabilă, care constituie o cauză obişnuită de insuficienţă renală la copil (1).

Kaplan descrie în 1975 două forme clinice: forma tipică, asociată cu un prodrom diareic şi forma atipică, familială sau sporadică (2).

Epidemiologie/Clasificare

SHU apare descris în întreaga lume, dar în Argentina, Africa de Sud şi Olanda incidenţa este mai mare. Astfel, în Argentina se raportează o incidenţă de 30 cazuri la 100.000 copii, iar în S.U.A. 0,3-10 cazuri la 100.000 copii (3).

Au fost descrise variaţii sezoniere, precum şi epidemii de SHU asociat cu E. Coli.

Au fost descrise izbucniri de SHU după episoade diareice în instituţii, şcoli, cămine de copii, după ingestia de produse alimentare conţinând bacterii producătoare de toxine.

SHU asociat cu enterocolită apare în special la sugari şi copii mici cu vârsta cuprinsă între 7 luni şi 4-6 ani (4). Nu există diferenţe legate de sex sau rasă.

SHU neasociat cu diareea are o variaţie sezonieră mai mică şi afectează copiii mai mari.

Astfel, ţinând cont de criteriile clinice, epidemiologice şi informaţiile etiologice, se poate face următoarea clasificare:

1. SHU asociat cu enterocolită:
   - tipic, determinat de E. coli O157-H7 (producător de verotoxină VT-1, VT-2)
   - determinat de Shigella disenteriae (tipul 1, producător de Shigatoxină)
   - determinat de alţi agenţi cauzatori de diaree (tab. I)
   - idiopatic
2. SHU neasociat cu diaree:
   - legat de alţi agenţi infecţioşi (tab. I)
   - genetic - autosomal dominant
     - autosomal recesiv
   - asociat cu sarcina
   - asociat cu medicamente: ciclosporina

A, contraceptive, chimioterapice
- posttransplant
- asociat cu malignităţi
- asociat cu colagenoze (LES)
- idiopatic

SHU asociat cu diareea acută cu E. coli O157-H7 a fost numit tipic. El are prognostic bun, cu recuperarea funcţiilor renale şi, de obicei, nu mai prezintă recăderi.

SHU asociat cu Shigella disenteriae apare mai frecvent în ţările mai puţin dezvoltate şi prognosticul este mai puţin optimist.

SHU neasociat cu diareea, în special când este familial, se însoţeşte de HTA severă, recăderi ale procesului microangiopatic şi insuficienţă renală terminală. Evoluţia este nefavorabilă.

SHU TIPIC

Apare in copilărie, după un episod brutal de gastroenterită acută şi se caracterizează prin asocierea: anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie şi insuficienţă renală acută.

TABELUL I
Agenţi infecţioşi asociaţi cu SHU

E. coli producătoare de citotoxine
Shigella disenteriae tip 1
Strptococcus pneumoniae
Salmonella typhy
Campylobacter jejuni
Yersinia sp.
Pseudomonas sp.
Bacteroides sp.
Entamoeba histolytica
Aeromonas hydrophilia
Portillo virus
Coxsackie virus
Influenzae virus
Epstein-Barr virus
Vaccinuri -antirujeolic -antiurlian -antivariolic -antipoliomielitic -DTP

În ultimii ani s-au descris forme paucisimptomatice (Trachtman şi Kaplan), care asociază fie anemie hemolitică microangiopatică şi trombocitopenie, fie anemie hemolitică şi hematurie cu sau fără proteinurie, dar fără retenţie azotată sau trombocitopenie (5). În Clinica IV Pediatrie din Iaşi au fost diagnosticate, într-un interval de 8 ani,15 cazuri de SHU, din care 11 copii cu SHU asociat cu diaree şi 4 copii cu SHU fara prodrom diareic. Un caz a asociat retenţie azotată şi anemie hemolitică microangiopatică, fiind considerat SHU paucisimptomatic.

Anatomie patologică

Leziunile gastrointestinale descrise (6) se prezintă sub formă de edem şi hemoragii submucoase, tromboza vaselor intramurale şi submucoase, putând genera ulceraţii ale mucoasei şi formare de pseudomembrane cu zone de gangrenă la nivelul colonului sau altor organe (creier, pancreas).

Leziunile renale sunt cel mai frecvent vasculare (distrugerea celulelor endoteliale şi apariţia de microtrombi adezivi care micşorează lumenul capilar) şi glomerulare (lărgirea mezangiului şi eventual prezenţa de celule spumoase). Leziunile endoteliale pot desprinde endoteliul de membrana bazală, dând aspectul de „membrană bazală dublă". În spaţiile subendoteliale apar depozite PAS pozitive (acid periodic Schiff) alcătuite din fibrină, fragmente de plachete, celule endoteliale şi celule mezangiale. Modificările glomerulare în SHU variază de la leziuni microscopice la modificări severe, cu ocluzie şi distrugerea structurilor glomerulare (7). Colabarea peretelui capilar glomerular este cea mai severă modificare şi ea apare în formele agresive.

Mărirea de volum a celulelor endoteliale şi separarea de membrana bazală poate interveni şi în arteriole şi artere, cu acumularea de fibrinogen şi material proteinaceu în spaţiul subendotelial. Lumenul vaselor se poate obstrua cu trombi formaţi din plachete şi fibrină. Leziunea vasculară poate determina dilataţii anevrismale, care apar cel mai frecvent în arteriolele aferente, lângă hilul glomerular.

Examenul în imunfluorescenţă evidenţiază depozite de fibrină, fibronectină, IgM şi C3 la nivelul peretelui capilar, mezangiului şi în spaţiul subendotelial al capilarelor şi arteriolelor. Microscopia electronică relevă mărirea de volum a celulelor endoteliale.

Patogenie

Un rol esenţial în patogenia SHU tipic îl au toxinele Shiga (eliberate de Shigella disenteriae) sau toxinele Shiga-like (STL1 şi 2) produse de Escherichia coli serotipul O157 : H7 (8).

E. coli producătoare de verotoxină (VT) poate determina o diaree apoasă sau hemoragică, o colită asemănătoare colitei ulcerative, o colită pseudomembranoasă sau invaginaţie intestinală.

Infecţii asimptomatice cu E. coli producătoare de VT au fost descrise la contacţii cu pacienţii care au prezentat SHU. Unii autori afirmă că utilizarea unor agenţi antidiareici care scad motilitatea intestinală sau antibiotice pot constitui factori de risc pentru promovarea SHU. Verotoxina este formată dintr-o subunitate centrală (A) şi cinci subunităţi periferice (B), care sunt purtătoare de receptori pentru glicoproteinele de suprafaţă ale unor celule. Când verotoxina se leagă de suprafaţa celulară, subunitatea A este eliberată şi pătrunde în citosol, unde e clivată într-un fragment A1. Această nouă subunitate se leagă de ribosomii 60 d, blochează transcripţia ARN şi omoară celula.

Pe baza acestor informaţii se poate propune următoarea ipoteză:

1. Infecţia colonului cu E. coli producătoare de VT determină o diaree sanguinolentă.
2. Pătrunderea VT în torentul sanguin prin leziunea epiteliului colonului produce o ataşare a VT de celulele endoteliale glomerulare.
3. Leziunea celulelor endoteliale şi alterarea membranei bazale.
4. Iniţierea unei coagulări intravasculare localizate generatoare de microangiopatie.

Este greu de a stabili în timp util dacă E. Coli depistat este patogen sau nu, de aceea se recomandă a se face un screening pentru STL prin teste imunoenzimatice. Astfel, Klein(2002) a stabilit că numai 18% din pacienţii infectaţi cu E. Coli O157-H7 au dezvoltat SHU. Această metodă poate depista prezenţa acestor toxine şi la alte serotipuri de E. Coli nonO157-H7 („diabolice") capabile de a declanşa SHU. Aceasta permite de a fi luate măsuri de prevenire a SHU prin evitarea medicamentelor care precipită apariţia bolii.

Evenimentul central al aglutinării trombocitelor în microcirculaţie se datorează activării celulelor endoteliale, cu eliberarea consecutivă a factorului von Willebrand (FvW) şi creşterea secreţiei endoteliale a inhibitorului 1 al activatorului plasminogenului (9). FvW este format din monomeri legaţi prin legături bisulfidice, rezultând multimeri responsabili de activarea plachetelor. Activitatea proteazei de clivaj a FvW este normală in SHU, dar eliberarea masivă a multimerilor largi de FvW depăşeşte activitatea proteolitică şi induce aglutinarea trombocitelor (ipoteza Furlan-Robles, 1998). După alţi autori activitatea proteazei poate fi chiar scăzută prin apariţia unor inhibitori câştigaţi de tip IgG. Aceste constatări oferă suport teoretic administrării imunosupresivelor şi plasmaferezei în timpul fazei acute.

Prostaciclina(PGI2), produsă de endoteliul vascular, este un inhibitor al agregării plachetare; în SHU este posibilă o deficienţă a PGI2 secundară efectului endotoxinei asupra endoteliului.

Neutrofilele pot juca un rol în patogeneza SHU. Ele sunt adesea găsite în număr crescut. Ele pot modifica leziunea endotelială prin producerea unei enzime care favorizează detaşarea celulelor endoteliale. În plus, leucocitele pot fi sursă de radicali liberi care pot contribui la producerea leziunii endoteliale. Lipopolizaharidele derivate din E. coli pot stimula IL-1 şi factorul de necroză tumorală (TNF), care pot participa la producerea leziunii endoteliale.

Factorul bazal de creştere a fibroblaştilor (BFGF) atinge niveluri crescute în plasma, urina şi ţesuturile pacienţilor cu SHU. Modele experimentale au demonstrat că BFGF induce hiperplazie mezangială, glomeruloscleroză şi leziuni tubulo-interstitiale, leziuni comune în stadiile cronice ale SHU (10).

Toxinele Shiga-like au o acţiune particulară la nivelul circulaţiei cerebrale, prin cuplare pe anumite zone ale endoteliului vascular cerebral. Rezultatul îl constituie apariţia unei angiopatii microvasculare trombotice, care va produce hipoxia teritoriului irigat. Consecinţele pot fi apariţia tulburărilor metabolice focale şi a edemului cerebral. Leziunile cerebrale sunt întâlnite până la 50% din pacienţii cu SHU şi constau în edem cerebral, dar uneori şi în apariţia de zone de necroză nonhemoragică (11).

Manifestări clinice

Debutul SHU tipic este obişnuit brutal. După un prodrom de gastroenterită copilul devine palid şi/sau icteric datorită hemolizei, cu echimoze si peteşii explicabile prin trombocitopenie. Diureza poate fi redusă sau poate apare insuficienţă renală acută(IRA) non-oligurică. Hipertensiunea arterială (HTA) poate fi severă, determinând insuficienţă cardiacă ce poate fi accentuată de transfuziile de sânge sau de aportul necontrolat de lichide i.v.

În perioada de stare semnele digestive pot fi reprezentate de dureri abdominale, vărsaturi şi diaree sanguinolentă.

Implicarea pancreatică (necroza, ca rezultat al trombozelor din microcirculaţie) se manifestă prin dureri abdominale, vărsături, ajungându-se uneori la tabloul unui diabet zaharat insulino-dependent.

Semnele renale pot fi oliguria, hematuria macroscopică, HTA.

Semnele neurologice sunt iritabilitatea, somnolenţa, ataxia, convulsiile generalizate sau focale(20-50% din cazuri), coma. După ieşirea din faza acută pacienţii pot rămâne cu sechele de tip hemipareză, cecitate de tip central sau decerebrare.

Semnele cardio-respiratorii pot fi consecinţa HTA, a încărcării sistemului circulator, dar pot apare microtromboze în circulaţia pulmonară.

Examene de laborator

Insuficienţa renală acută va determina creşterea azotului ureic şi a creatininei. Potasiul seric poate fi crescut. Acidoza metabolică este prezentă. Hiponatremia se întâlneşte în mod obişnuit. Trigliceridele serice sunt crescute. În mod ocazional componentele C3 şi C4 ale sistemului complement sunt scăzute. Examenul urinii evidenţiază prezenţa proteinuriei, care poate varia de la valori mari la valori severe. Hematuria, formată din hematii dismorfice, poate fi întâlnită alături de cilindri celulari, granuloşi sau hialini.

Modificările hematologice sunt anemia hemolitică moderată sau severă, cu prezenţa de schizocite pe frotiul de sânge periferic şi reticulocitoză, hiperbilirubinemie indirectă şi creşterea lactic-dehidrogenazei serice, concomitent cu scăderea haptoglobinei. Testul Coombs este negativ. Trombocitele sunt în număr variabil în faza acută a SHU; în majoritatea situaţiilor există trombocitopenie necorelabilă cu durata şi severitatea bolii.

Leucocitele pot fi crescute, valori peste 20 000/mmc corelându-se cu severitatea SHU şi reprezentând un factor de prognostic nefavorabil (12).

Diagnostic pozitiv

Asocierea anemiei hemolitice microangiopatice, retenţiei azotate şi trombocitopeniei la un pacient care a prezentat un episod de gastroenterită acută impune diagnosticul de SHU tipic. Recent s-au descris forme paucisimptomatice, care asociază fie anemie hemolitică şi trombocitopenie, fie anemie şi hematurie+/-proteinurie, dar fără retenţie azotată sau trombocitopenie (Kaplan, Tratchtman).

TABELUL II

Diagnosticul diferenţial al SHU

Cauze de insuficienţă renală acută care pot mima SHU	Cauze de anemie hemolitică microangiopatică
- Glomerulonefrita acută postinfecţioasă - Glomerulonefrita rapid progresivă - Lupus eritematos sistemic cu nefropatie - Sepsis cu leziuni organice multiple - Vasculite	* Boli renale : - sindrom nefrotic cu tromboză intravasculară - nefrită de iradiere * Boli hepatice : - insuficienţă hepatică acută * Boli cardiovasculare : - hemangioame gigante - HTA malignă - endocardită bacteriană valvulară - coarctaţie de aortă * Infecţii : - septicemie meningococică - herpes diseminat * Diverse * Coagularea intravasculară diseminată

Diagnostic diferenţial

Diareea sanguinolentă trebuie diferenţiată de colita ulceroasă, apendicită, prolaps rectal, invaginaţia intestinală, gastroenterită acută, boala Crohn sau rectocolita ulcerohemoragică.

Diagnosticul diferenţial al manifestărilor SHU este redat în tabelul nr.II.

Tratament

Cheia terapiei SHU o reprezintă menţinerea echilibrului hidro-electrolitic şi balanţei nutriţionale (tab. III). Conceptul de faza acută, al cărei final este arbitrar considerat ca fiind momentul creşterii trombocitelor peste 100 000/mmc, este important în alegerea mijloacelor terapeutice (14). Oliguria sau anuria, precum şi HTA rebelă la tratamentul medicamentos, reprezintă indicaţii de dializă (hemodializă sau dializă peritoneală). Anemia severă se tratează substitutiv cu masă eritrocitară 6-10 ml/kg, sub controlul valorilor tensionale.

Terapia antitrombotică (heparina) nu s-a dovedit a fi eficace. De-a lungul timpului au fost propuse tratamente variate, care nu au rezistat probei timpului sau a studiilor de control (aspirina, streptokinaza, vitamina E, prostaciclina).

Folosirea corticosteroizilor s-a dovedit utilă în micşorarea duratei fazei acute, fără efect asupra parametrilor functionalităţii renale. Perez (14) recomandă timp de 7 zile metilprednisolon 5 mg/kg/doză. La pacienţii trataţi în Clinica IV Pediatrie din Iaşi nu am înregistrat diferenţe semnificative în ce priveşte durata fazei acute la copiii trataţi cu steroizi (8 cazuri) faţă de cei netrataţi (7 cazuri).

Plasmafereza a fost folosită pe scară largă in S.U.A. începând cu anii 1980. În experienţa noastră plasmafereza a permis depăşirea fazei acute de boală în toate cazurile la care s-a utilizat (5 pacienţi).

TABELUL III
Principiile îngrijirilor în SHU

1. Stabilirea diagnosticului
   - semne clinice
   - semne de laborator
   - excluderea altor posibilităţi
2. Îngrijirea IRA
   - restricţia de lichide
   - administrarea de furosemid cu suplimentarea lichidelor pentru evitarea deshidratării
   - luarea în discuţie a dializei precoce
3. Îngrijirea anomaliilor hematologice
   - menţinerea hemoglobinei peste 8g %
   - folosirea transfuziilor plachetare
   - transfuzia de plasmă proaspătă în SHU ereditar/prelungit/recurent
   - evitarea transfuziilor de plasmă în SHU cu neuraminidază pneumococică (conţine Ac anti Ag Thomson-Friedereich)
   - plasmafereză
4. Îngrijirea nutriţională prin menţinerea unei rate calorice normale pe cale enterală/parenterală

Transplantul renal se recomandă cazurilor cu evoluţie rapidă spre insuficienţă renală terminală.

Experimental, se citează medicamente care blochează acţiunea toxinei la nivelul tractului gastrointestinal (Chromosorb), medicamente care neutralizează verotoxina (Starfish) sau produse heparin-like cu acţiune modulatoare asupra BFGF.

Prognostic

SHU tipic nu recidivează şi are, în general, un prognostic favorabil.

Faza acută are o durata variabilă (1-16 zile).

Afectarea extrarenală (colita hemoragică severă, manifestările neurologice, pancreatita acută) este considerată de risc vital.

Leucocitoza initială peste 20 000/mmc, HTA persistentă şi anuria peste 7 zile sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil.

Peste 15 ani de urmărire a cazurilor cu SHU tipic demonstrează că 1/3 din bolnavi dezvoltă proteinurie, HTA sau insuficienţă renală terminală.

SHU ATIPIC

Se caracterizează prin heterogenitate etiopatogenică şi evoluţie variabilă (15).

SHU familial poate fi cu transmitere genetică autosomal dominantă, cu mortalitate peste 90% sau autosomal recesivă, cu mortalitate peste 70%.

Cazuri de SHU atipic sporadic au fost raportate la nou-născut, secundar unor infecţii cu germeni producători de neuraminidaze (Streptococcus pneumoniae), postmedicamentos (terapie cu interferon-α), în asociere cu infecţia HIV, posttransplant (renal, medular etc.), în sarcină.

Patogenia

Patogenia SHU atipic rămâne încă neclară. Formele familiale au fost raportate în asociere cu scăderea C_3. Consumul necontrolat de C_3 în microcirculaţie este posibil în relaţie cu deficienţa de factor H (factor modulator al activării căii alterne a complementului) - determinată genetic (16). Acest consum explică nivelul seric scăzut al C_3 chiar şi în perioada de remisiune a bolii şi predispoziţia la tromboze (Thompson, Whinterborn).

Tablou clinic

În formele idiopatice poate exista un prodrom de infecţie virală, cel mai frecvent la nivelul tractului respirator superior.

Tabloul clinic caracteristic include manifestări cardiovasculare (HTA), manifestări neurologice (alterări ale stării de conştienţă, mergând până la comă, tulburări de tonus, convulsii focalizate sau generalizate) şi manifestări hematologice (anemie hemolitică şi trombocitopenie, care determină paloare şi sindrom hemoragipar cutaneomucos).

Tabloul clinic al nefropatiei acute variază de la aspecte minore (microhematurie şi proteinurie uşoară) la manifestări severe, cu necroză corticală extinsă şi insuficienţă renală anurică ireversibilă.

Tratament

Dializa peritoneală sau hemodializa se recomandă la pacienţii oligurici nonresponsivi la tratamentul diuretic, precum şi la cei cu dezechilibre severe hidroelectrolitice sau acidobazice.

Plasmafereza se foloseşte din 1992, volumul epurat fiind de 40ml/kgc. Explicaţia eficienţei plasmaferezei în SHU atipic ar fi îndepartarea din circulaţie a unui factor încă neidentificat, responsabil de iniţierea sau întreţinerea microangiopatiei.

Infuzia de plasmă proaspătă este indicată la valori ale fibrinogenului sub1g/l.

Modele evolutive în SHU atipic

Evoluţia SHU poate fi spre recuperarea completă a funcţiei renale, definită prin absenţa recurenţelor şi valori normale ale creatininei serice, tensiunii arteriale (în absenţa terapiei) şi analiza de urina normală.

Prognosticul nefavorabil este semnat de debutul neonatal, formele familiale, recurente sau necesitatea dializei în faza acută.

Sechelele întâlnite după faza acută a SHU atipic pot fi minore (creatinina serică normală, proteinurie şi/sau hipertensiune arterială), moderate (insuficienţă renală cronică) sau severe (insuficienţa renală terminală).

BIBLIOGRAFIE

1. Elliot EJ, Robins-Browne RM, O'Loughlin EV, Bennett-Wood V et al. Nation wide study of haemolytic uremic syndrome : clinical, microbiological and epidemiological features. *Arch Dis Child* 2001 ; 85 : 125-131.
2. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical haemolytic uremic syndromes. *Arch Dis Child* 1997 ; 76 : 518-521.
3. Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD et al. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina : long term follow up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997 ; 11 : 156-160.
4. Robson WLM. Haemolytic uraemic syndrome. *Paediatr Drugs* 2000 ; 2 (4) : 243-252.
5. Trachtman H, Kaplan BS. HUS or not HUS ? *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 686.
6. Caletti MG, Gallo G, Gianantonio CA. Development of focal segmental sclerosis and hyalinosis in haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 687-692.
7. Nevard C et al. Markers of endothelial cell activation and injury in childhood haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 487-492.
8. Ray PE, Liu XH. Pathogenesis of Shiga toxin induced haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 15 : 823-839.
9. Tsai HM, Chandler WL, Sarode R, Hofman R et al. Von Willebrand factor and von Willebrand Factor - cleaving matalloprotease activity in E coli O157 : H7 - associated haemolytic uremic syndrome. *Pediatric Research* 2001 ; 49 : 653-659.
10. Furlan M, Lammle B. Haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura - new insights into underlying biochemical mechanisms. *Nephrol Dial Tranplant* 2000 ; 15 : 1112-1114.

11. Signorini E, Lucchi S, Mastrangelo M, Rapuzzi S. Central nervous system involvment in a child with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 990-992.
12. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL et al. Predictors of haemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of E. coli O 157 : H7 infections. *Pediatrics* 1997 ; 100 (1) : p.e. 12.
13. Husseman D et al. Long term prognosis of haemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 672-677.
14. Perez N, Spizzirri F, Rahman R, Suarez A et al. Steroids in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998 ; 12 : 101-104.
15. Badid C, Mc Gregor B, Faivre JM, Guerard A et al. Renal thrombotic microangiopathy induced by interferon ? *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 846-848.
16. Noris M, Ruggenenti P, Perna A, Orisio S et al. Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura : role of factor H abnormalities. Italian registry of familial and recurrent haemolytic uremic syndrome/ thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 (2) : 281-293.

NOUTĂŢI

ZYVOX (LINEZOLID) - ALTERNATIVA VANCOMICINEI ÎN TRATAMENTUL INFECŢIILOR SEVERE CU GERMENI GRAM POZITIVI MULTIREZISTENŢI ?

Aparţinând unei noi clase de antibiotice - oxazolidinone, Zyvox este în prezent o posibilă alternativa a Vancomicinei în tratamentul infecţiilor cauzate de germeni Gram pozitiv multirezistenţi. Aprobat iniţial în terapia pacientului adult (în 2000 - USA), antibioticul a primit aprobarea FDA (XII 2002) de utilizare şi în pediatrie, necesitatea unei antibioterapii eficiente pe suşele meticilin rezistente de *Staphylococcus aureus* (MRSA) şi vancomicin rezistente de *Enterococcus faecium* (VREF) rezidând din creşterea alarmantă a incidenţei infecţiilor cu germeni multirezistenţi Gram pozitivi la copii, mai ales la cei plurispitalizaţi sau cu imunodeficienţe congenitale sau dobândite severe. Zyvox-ul recunoaşte ca mecanism de acţiune blocarea sintezei proteinelor bacteriene fără de care multiplicarea bacteriană nu se poate realiza. Indicaţiile în terapia infecţioasă la pacientul de vârstă pediatrică au fost stabilite în urma studiilor clinice efectuate la indicaţia FDA pe un lot de 1100 copii între 0-11 ani, în condiţiile experienţei pozitive obţinută de utilizarea la adult a medicamentului. Zyvox şi-a dovedit eficienţa in terapia pneumoniilor nosocomiale produse de bacterii multirezistente precum MRSA, infecţii cutanate grave, infecţii de cateter, bacteriemii severe fară un punct de plecare evident, determinate de bacterii rezistente, Gram pozitive, inclusiv MRSA. Eficienţa s-a dovedit a fi comparativă cu cea a Vancomicinei, linezolidul având o tolerabilitate mai bună, efectele adverse obişnuite fiind cele digestive (greaţă, vărsături, diaree), în special la pacienţii pediatrici. Utilizarea mai mult de 2 săptămâni necesită monitorizare hematologică atentă, antibioticul putând produce inhibiţie medulară mai ales la pacienţii cu o mielosupresie preexistentă sau care primesc concomitent medicamente imunosupresive. Un avantaj deloc de neglijat al antibioticului îl reprezintă modalitatea de prezentare, atât parenterală (iv), cât şi enterală sub formă de tablete şi suspensie, ceea ce îl face mult mai uşor de manevrat în cazul pacienţilor pediatrici. În condiţiile în care 50% din pacienţii adulţi sau copii din unităţile de terapie intensivă prezintă rezistenţă la terapia meticilinică, iar 40% din infecţiile nosocomiale sunt determinate de MRSA Zyvox-ul se constituie într-o nouă şi eficientă alternativă terapeutică (Sattler CA, Mason EO, Kaplan SL. FDA approves Zyvox (Linezolid), for treatment of bacterial infection in infants and children. *Ped Infect Dis* 2002 ; 21 : 910-915).

Magda Buhuş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

IMPORTANŢA FACTORILOR GENETICI ÎN PATOGENIA STERILITĂŢII UMANE PERIFERICE (GONADICĂ ŞI POSTGONADICĂ)

E.V. Gorduza, Ortansa Stoica, M. Covic

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi

Facultatea de Medicină

Disciplina de Genetică Umană

IMPORTANCE OF GENETIC FACTORS IN PATHOGENESIS OF GONADAL AND POSTGONADAL HUMAN INFERTILITY (Abstract) : The infertility is a important health problem, affecting about 10-15% of couples. The important role of genetic factors in pathogenesis of infertility is now increasingly recognized and our knowledges in this field are improved each day. For these reasons we review the most important genetic causes of infertility. In this paper we analyse the genetic implications in gonadal and postgonadal infertility. Gonadal infertility affects both sexes and are caracterised by hypergonadotrophic hypogonadism. Gonadal infertility is produced by chromosomal or monogenic mutations. Chromosomal causes are represented by gonosomal aneuploidy and structural chromosomal abnormalities. The monogenic disorders are consequences of a recessive mutations of hormone, hormonal receptor or enzymes genes. Postgonadal infertility is present in men and is the result of some obstructive disorders. **Key words** : INFERTILITY, HYPERGONADOTROPHIC HYPOGONADISM, CHROMOSOMAL ABNORMALITIES, MONOGENIC DISORDERS, POSTGONADAL INFERTILITY

Datele actuale arată că 10-15% din cupluri sunt sterile, ambii parteneri fiind în mod egal implicaţi. Sterilitatea poate fi de cauză masculină (20%), feminină (38%), de cuplu (27%) sau idiopatică (15%). Factorii implicaţi în sterilitate sunt : genetici, endocrini, anatomici, imunologici sau de mediu. În plus, la specia umană, interacţiunea dintre membrii cuplului este mai complexă, intervenind şi factori emoţionali sau psihologici (18).

În raport cu nivelul la care afectează axul hipotalamo-hipofizo-gonadic, sterilitatea poate fi : hipotalamică, hipofizară, gonadică sau postgonadică. Afecţiunile care modifică funcţia hipotalamică sau hipofizară induc un hipogonadism hipogonadotrop, cele care sunt implicate la nivel gonadic determină hipogonadisme hipergonadotrope, în timp ce modificările postgonadice nu sunt asociate de obicei cu hipogonadisme (18).

STERILITATEA GONADICĂ

Sterilitatea de cauză gonadică este definitivă şi poate fi determinată de mutaţii cromosomice sau genice. Pacienţii prezintă un hipogonadism hipergonadotrop.

Mutaţii cromosomice

Sindromul Turner

Sindromul Turner este determinat de monosomia cromosomului X. Monosomia X completă omogenă (45,X) în mozaic (45,X/46,XX ; 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX) sau parţială (46,X,i(Xq) ; 46,X,i(Xp) ; 46,X,del(X) ; 46,X,r(X)) determină insuficienţă ovariană asociată cu o creştere ireversibilă a nivelului FSH şi LH şi niveluri prepubertare ale estrogenilor şi progesteronului. Absenţa dezvoltării pubertare şi a menarhei este depistată la 90% dintre persoanele cu sindrom Turner şi în toate cazurile în care coexistă o linie celulară 46,XY. Dar chiar şi pacientele care prezintă o pubertate normală dezvoltă insuficienţă ovariană înaintea vârstei de 40 de ani. Un semn clinic obligatoriu la pacientele cu sindrom Turner este hipostatura. Aceasta este consecinţa haploinsuficienţei genei SHOX 1, care codifică un factor transcripţional exprimat în osteoblaşti. Totuşi, este posibilă şi implicarea altor gene de pe cromosomul X, deoarece talia redusă există şi la pacientele cu sindrom Turner prin monosomie parţială X, dar cu gena SHOX 1 în dublu exemplar.

Monosomiile X parţiale au permis identificarea unor subfenotipuri de sindrom Turner. Deleţiile localizate Xpll produc insuficienţă ovariană în jumătate din cazuri. În celelalte cazuri, deşi ciclurile menstruale sunt prezente, fertilitatea este rară. În deleţiile localizate mai distal pe braţul scurt al cromosomului X (Xp21) fenotipul este mai puţin marcat, fiind caracterizat prin amenoree secundară şi sterilitate. În condiţiile în care deleţiile de pe braţul lung al cromosomului X sunt localizate Xq13-q26, ele determină absenţa telarhei, amenoree primară şi hipogonadism hipergonadotrop.

În intervalul cromosomic Xq13-q26 au fost identificate două regiuni critice : POF 1 (Xq26-q28) şi POF 2 (Xq13.3-q22), la nivelul cărora se presupune că sunt localizate o serie de gene esenţiale pentru dezvoltarea şi funcţia ovarelor. Mecanismele moleculare prin care este indusă insuficienţa ovariană nu sunt cunoscute, dar se presupune că sunt corelate cu pierderea unei (unor) gene esenţiale, a cărei (căror) prezenţă este necesară în dublu exemplar pentru dezvoltarea normală a ovarelor.

Translocaţiile X-autosom

Translocaţiile X-autosom sunt anomalii cromosomice rare, de obicei fiind implicaţi cromosomii 15, 21 şi 22, a căror regiuni pericentromerice sunt predispuse la împerechere cu cromosomul X în cursul meiozei.

Bărbaţii purtători de translocaţii X-autosom sunt sterili, în timp ce jumătate dintre femeile purtătoare nu prezintă sterilitate. În cazul în care punctul de ruptură este localizat în intervalul Xq13-q26, dar nu disrupe nici o genă, femeile sunt sterile, în timp ce un punct de ruptură situat în afara intervalului menţionat nu se corelează cu modificarea fertilităţii.

Sindromul Klinefelter

Sindromul Klinefelter, determinat de trisomia XXY, reprezintă principala cauză de sterilitate masculină. Incidenţa afecţiunii este de circa 1/600 - 1/1000 nou-născuţi de sex masculin (3,5-8,10). Prezenţa suplimentară a unui cromosom X determină disgenezie testiculară, cu dispariţia progresivă a celulelor germinale şi deficit de sinteză a testosteronului.

Tabloul clinic sugestiv pentru sindromul Klinefelter, evident postpubertar, cuprinde : talie înaltă, micropenis, ginecomastie, deficit de sexualizare secundară masculină (absenţa pilozităţii faciale, tronculare, axilare, pilozitate pubiană redusă, voce înaltă, adipozitate de tip ginoid). Diagnosticul de certitudine este stabilit citogenetic. Testul Barr (cromatina X) este pozitiv. Analiza cromosomică poate releva mai multe tipuri de anomalii cromosomice : 47,XXY, 46,XY/47,XXY, 45,X/46,XY/47,XXY, 46,XX/47,XXY, 46,XY/47,XXY/ 48,XXXY, 48,XXXY, dar cel mai frecvent este identificată o trisomie liberă omogenă. Originea cromosomului X suplimentar poate fi meiotică în trisomiile omogene sau mitotică în trisomiile în mozaic. Spermograma relevă azoospermie, deşi în unele cazuri cu mozaic 46,XY/47,XXY, mai ales la vârste tinere, poate fi depistată o oligospermie. Puncţia testiculară atestă distrugerea progresivă a tubilor seminiferi prin sclerohialinizare, asociată cu o atrofie a celulelor Leydig. Dozările hormonale arată un nivel redus al testosteronului, nivel crescut al estradiolului plasmatic, niveluri crescute ale hormonilor gonadotropi (FSH, LH) (3, 5,6,7,8, 10).

Bărbaţii XYY

Incidenţa afecţiunii este de 1/1.000 de nou-născuţi băieţi. Prezenţa unui cromosom Y suplimentar este consecinţa unei nedisjuncţii cromatidiene în meioza II paternă sau a unei nedisjuncţii postzigotice (11, 12). Tabloul clinic este puţin relevant, singurul aspect particular fiind talia înaltă. Pacienţii pot prezenta diferite grade de afectare a fertilităţii care variază între hipofertilitate şi sterilitate completă. Diagnosticul este certificat de analiza cromosomică, cariotipul fiind 47,XYY sau 46,XY/47,XYY (3, 5-8,10).

Bărbaţii XX

Boala are o incidenţă de 1/10000–1/20000 de bărbaţi şi reprezintă o anomalie a determinisimului sexual. În 80% dintre cazuri boala este determinată de translocaţia genei SRY (*Sex-determing Region of chromosome Y*) de pe cromosomul Y pe cromosomul X în cursul meiozei paterne, iar în 20% dintre cazuri este idiopatică. Translocaţia este favorizată de localizarea genei SRY în vecinătatea regiunii pseudoautosomale a cromosomului Y (Ypll.3). Gena SRY asigură sinteza unei proteine care determină dezvoltarea testiculilor (13, 14).

Fenotipul este similar celui din sindromul Klinefelter, dar talia este normală. Testiculii sunt normali în timpul copilăriei, dar postpubertal se atrofiază probabil prin efectul negativ al celui de-al doilea cromosom X.

Diagnosticul poate fi stabilit prin tehnica FISH, folosind sonde specifice regiunii SRY sau prin analiză genică (6-8, 10).

Anomalii structurale ale cromosomului Y

Prevalenţa infertilităţii prin defecte severe de spermatogeneză este de 2-4%. Anomaliile cromosomice constituţionale afectează 15% dintre subiecţii cu azoospermie şi 6% dintre subiecţii cu oligospermie severă (< 10 milioane spermatozoizi/ml). Anomaliile neechilibrate ale cromosomului Y nu modifică fenotipul, deoarece acest cromosom nu conţine gene somatice. În schimb, ele afectează testiculii, datorită absenţei uneia sau mai multor regiuni ale cromosomului Y, implicate în determinismul sau diferenţierea sexuală. Cele mai frecvente anomalii sunt microdeleţiile Yq. Majoritatea sunt *de novo* şi au fost identificate la 3-18% dintre bărbaţii cu azoospermie nonobstructivă şi la 5-10% dintre bărbaţii cu oligospermie severă. Evidenţierea prezenţei microdeleţiilor cromosomului Y poate fi realizată prin tehnica FISH, folosind sonde specifice locilor implicaţi sau utilizând tehnica PCR. Alte anomalii posibile sunt : isocromosom Y de braţ lung, cromosom Y inelar şi microdeleţii ale cromosomului Y (15, 16).

Prezenţa unei microdeleţii pe cromosomul Y determină modificări anatomopatologice testiculare, care variază de la absenţa completă a celulelor germinale (*Sertoli cell-only syndrome* - SCOS) până la blocarea spermatogenezei. Analizele moleculare au relevat că regiunea critică în microdeleţiile cromosomului Y este localizată Yqll.23 şi a fost denumită *AZF* (*AZoospermia Factor*). Regiunea AZF a fost împărţită în trei domenii notate : AZFa, AZFb şi AZFc. Deleţiile subregiunii *AZFa* sunt rare (1-5%) dar severe, fiind asociate cu SCOS. Studiile moleculare au arătat că genele cel mai probabil implicate sunt *USP9Y* şi *DBY* (2, 15,16). Deleţiile *AZFb* (16%) şi *AZFc* (60%) sunt mai frecvente, fiind asociate cu blocarea spermatogenezei. La nivelul regiunii AZFb a fost identificată gena *RBMY* care face parte dintr-un complex multigenic de 20-50 gene/pseudogene. La nivelul regiunii AZFc a fost identificată gena *DAZ*. Aceasta este prezentă în 4-6 copii, codifică o proteină care se fixează pe ARN şi este exprimată doar în celulele germinale testiculare (2,14,19,20,21,22).

Anomalii structurale echilibrate

Anomaliile cromosomice structurale echilibrate cauzează sterilitate masculină prin afectarea formării veziculei sexuale datorită prezenţei cromosomului(ilor) derivativ(i) (7).

Inversiile cromosomilor 1, 2, 3, 5, 6, 7 şi 9 au fost asociate cu sterilitatea masculină, incidenţa lor fiind de 8 ori mai mare decât la persoanele normale.

Translocaţiile reciproce şi inserţiile reprezintă cauza sterilităţii masculine în aproximativ 1% din cazuri, incidenţa fiind mai mare în azoospermii.

Translocaţiile Robertsoniene, produse între cromosomii acrocentrici sunt implicate în circa 0,7% dintre cazurile cu sterilitate masculină, cea mai frecventă fiind translocaţia rob(13 ; 14) (3,5,10,23).

Anomalii monogenice

Insensibilitatea la androgeni

Sindroamele de insensibilitate la acţiunea hormonilor androgeni produc 10% din cazurile de sterilitate masculină. Ele au o transmitere recesiv legată de cromosomul X şi o incidenţă de aproximativ 1/100.000 de bărbaţi (24).

Acţiunea hormonilor sexuali masculini este mediată de un singur receptor intracelular, de tip factor de transcripţie, care face parte din familia receptorilor nucleari steroidieni. După fixarea androgenului, receptorul migrează în nucleu şi se fixează pe elementele de răspuns la androgeni (*androgen response elements*) localizate în regiunea reglatoare a genelor cu acţiune dependentă de androgeni. Gena care codifică receptorul conţine 8 exoni, este localizată Xq11-12 şi are trei domenii funcţionale: TAD (*transactivation domain*) DBD (*DNA-binding domain*) şi LBD (*ligand-binding domain*). Mutaţiile identificate (circa 300) sunt deleţii, mutaţii punctiforme şi mutaţii dinamice. Efectul mutaţiilor variază de la feminizare completă până la virilizare cvasinormală. La nivelul domeniului TAD, unde există repetiţii trinucleotidice CAG, au fost depistate mutaţii dinamice. Numărul de repetiţii a fost corelat cu diverse situaţii patologice: < 22 de repetiţii - risc crescut de cancer de prostată prin efect androgenic; 22-28 de repetiţii - fertilitate normală; 28-40 de repetiţii – sterilitate; > 40 de repetiţii - sindrom Kennedy.

Sindromul Morris este caracterizat prin insensibilitate completă la androgeni, pacienţii având morfotip feminin, cu testiculi normal conformaţi, localizaţi intraabdominal, inghinal sau în labiile mari, cu organe genitale externe feminine. Spermatogeneza este absentă, dar activitatea celulelor Leydig este normală.

Sindromul Reifenstein este determinat de insensibilitatea parţială la androgeni. Clinic se pot evidenţia: hipospadias, micropenis, criptorhidie, ginecomastie, sterilitate, virilizare incompletă. Celulele germinale au activitate mitotică, dar nu se formează spermatozoizi. Celulele Leydig sunt hipoplazice.

Bărbaţii sterili cu fenotip normal prezintă o insensibilitate redusă la androgeni, astfel încât nu se produce ambiguitate sexuală, dar virilizarea este deficitară, iar spermatogeneza absentă.

Sindromul Kennedy este o afecţiune manifestă exclusiv la bărbaţi. Ea debutează în jurul vârstei de 40 de ani prin: fasciculaţii musculare, astenie şi atrofie musculară, dizartrie şi disfagie. Afectarea testiculară este secundară şi constă în atrofie ce duce la sterilitate. Uneori pacienţii dezvoltă şi ginecomastie (16,19,22,23,25,26,27).

Deficite androgenice enzimatice

Mutaţiile genelor implicate în sinteza androgenilor au o transmitere recesiv autosomală. În majoritatea cazurilor, în afara deficitului androgenic există şi deficite ale hormonilor corticosuprarenalieni, deoarece aceleaşi enzime sunt implicate şi în conversia suprarenaliană a colesterolului.

Deficitul de 3β hidroxisteroid dehidrogenază este determinat de mutaţia genei localizată 1p11-13. Enzima asigură conversia pregnenelonului în progesteron. Deficitul enzimatic este implicat în 10% din hiperplaziile corticosuprarenale congenitale. La bărbaţi există virilizare incompletă a organelor genitale externe, ginecomastie, sindrom de pierdere de sare. La femei a fost observată o dezvoltare sexuală normală, însoţită uneori de o virilizare medie, asociată cu anovulaţie cronică, sau chiar amenoree primară (1,16,19,22,23,25,26).

Deficitul de 17α hidroxilază-C17,20 liază este determinat de mutaţia genei CYP17, localizată 10q24-25. Enzima asigură conversia progesteronului în 17-OH-progesteron. Deficitul enzimatic produce niveluri reduse de androgen, progesteron şi estrogeni, atât la femei, cât şi la bărbaţi. La femei fenotipul se caracterizează prin absenţa dezvoltării glandelor mamare, amenoree primară şi impuberism. La bărbaţi există grade diferite de intersexualitate, o virilizare întârziată şi retenţie de sodiu şi apă (1,16,19,22,23,25,26).

Deficitul de 17β hidroxisteroid reductază este determinat de mutaţia uneia din genele situate pe cromosomii 9, 10, 16 şi 17, care codifică 5 izoenzime. Anomalia se caracterizează prin incapacitatea transformării androstendionului în testosteron. La persoanele de sex masculin prezenţa mutaţiei determină un pseudohermafroditism, caracterizat prin organe genitale externe feminine, absenţa derivatelor mülleriene, derivate wolfiene prezente şi criptorhidie. La pubertate apare virilizare (clitoromegalie, pilozitate sexuală masculină) şi ginecomastie prin hiperplazia celulelor Leydig (1, 16,19,22,23,25,26).

Deficitul de 5α reductază este determinat de mutaţia genei izoenzimei de tip 2, localizată 2p23. Deficitul enzimatic se manifestă prin blocarea conversiei testosteronului în dihidrotestosteron şi se manifestă la naştere prin stare intersexuală ce variază între o feminizare aproape completă a organelor genitale externe şi micropenis cu hipospadias. La pubertate apare virilizarea. Diagnosticul este atestat de prezenţa unui raport testosteron/dihidrotestosteron crescut bazal sau după stimulare cu hCG (16, 19,22,23,25,26).

Hiperplazia corticosuprarenaliană lipoidă congenitală

Afecţiunea este determinată de deficitul funcţional al unei fosfoproteine mitocondriale, cu rol de transfer a colesterolul în interiorul mitocondriilor, unde este convertit în pregnenolon de către enzima $P450_{SCC}$. Acest deficit proteic cauzează blocarea steroidogenezei corticosuprarenaliene şi gonadice. Pacientele depistate de la naştere şi tratate cu mineralocorticoizi şi glucocorticoizi, au o pubertate normală cu telarhă, pubarhă şi menarhă, dar ulterior se instalează o degenerescenţă ovariană, ce conduce la sterilitate (1,4).

Galactozemia

Afecţiunea este determinată de mutaţiile recesiv autosomale ale genei GALT 1, care codifică galactoz-1-fosfat uridiltransferaza. Deficitul enzimatic determină blocarea intrării galactozei în calea de metabolizare a glucozei. Boala debutează la naştere şi se traduce prin hepatomegalie, icter neonatal şi deficit de creştere. Ulterior, apar cataractă şi retard mental. În condiţiile administrării unei diete sărace în galactoză, dezvoltarea pacienţilor este cvasinormală, dar femeile prezintă amenoree primară sau secundară precoce (17).

Distrofia miotonică Steinert

Distrofia Steinert este determinată de mutaţia unei gene, localizată 19q13.2-q13.3, care codifică o protein-kinază. Boala are transmitere dominant autosomală şi prezintă manifestări variabile (penetranţă incompletă şi anticipaţie). Boala este determinată de o mutaţie dinamică, caracterizată prin amplificarea unei secvenţe trinucleotidice CTG, localizată în regiunea 3' a genei. Persoanele normale au 5-37 de repetiţii trinucleotidice, purtătorii de premutaţie au 38-54 de repetiţii, persoanele mediu afectate au 54-80 de repetiţii CTG, în timp ce formele severe există până la 2000 de repetiţii.

În formele grave boala debutează în copilărie, predominantă fiind afectarea neurologică. În formele medii şi în cele uşoare boala începe după 20-30 de ani, predominând hipogonadismul şi afectarea fertilităţii. Pacienţii prezintă atrofie testiculară, pierderea libidoului şi potenţei precum şi sterilitate. Alte semne caracteristice sunt: astenie şi atrofie progresivă a musculaturii faciale, gâtului, mâinilor şi extremităţii membrelor inferioare, miotonie medie, cataractă, frunte cutată. Deseori, există şi un deficit intelectual (19,22,25).

Sindromul Noonan

Afecţiunea are o incidenţă de 1/1.000-1/2.500 de persoane şi o transmitere dominant autosomală cu penetranţă incompletă. Pacienţii prezintă hipostatură, ptoză palpebrală, hipertelorism, gât scurt, urechi jos inserate, cubitus valgus, stenoză pulmonară şi anomalii congenitale cardiace. La bărbaţi apare pubertate întârziată şi infertilitate, datorită criptorhidiei şi atrofiei testiculare (16, 19, 22).

Sindromul BPES

Sindromul BPES (blefarofimoză-ptoză palpebrală-epicantus invers) se caracterizează prin asocierea anomaliilor oculare cu o degenerescenţă ovariană prematură (înainte de vârsta de 40 de ani). Boala are o transmitere dominant autosomală, fiind consecinţa mutaţiei genei FOXL2, localizată 3q23 şi care codifică un factor de transcripţie implicat în formarea furcii de transcripţie (10)

STERILITATEA POSTGONADICĂ

Fibroza chistică

Fibroza chistică este o afecţiune recesiv autosomală şi are o incidenţă de 1/2500. Boala este determinată de mutaţia genei CFTR, localizată 7q. Există circa 800 de mutaţii, cea mai frecventă fiind deleţia ?F508, care determină absenţa fenilalaninei din poziţia 508 a lanţului peptidic.

Gena CFTR asigură sinteza unui canal transmembranar de clor, care are rol de conductor transmembranar. În fibroza chistică, canalul de clor este ineficient şi determină secreţii epiteliale vâscoase, care produc obstrucţii luminale.

Boala prezintă manifestări variabile şi heterogenitate genetică alelică. În forma clasică, pacienţii prezintă boli pulmonare cronice supurative, insuficienţă exocrină pancreatică, alcaloză hipocloremică cronică, litiază biliară şi sterilitate masculină obstructivă. Sterilitatea din fibroza chistică este consecinţa absenţei congenitale unisau bilaterale a ductului deferent. În unele forme atipice singura manifestare a bolii este sterilitatea masculină. Principalul test diagnostic este testul sudorii, care evidenţiază un nivel crescut de clorură de sodiu în secreţia sudoripară (8,10,16,19,22,24,25).

Sindroame cu afectare ciliară

Aceste sindroame se caracterizează prin afectarea mişcărilor cililor epiteliali, existând o asociere între boli ale tractului respirator şi sterilitate masculină.

Sindromul Kartagener asociază *situs inversus*, bronşectazii şi infecţii pulmonare cronice prin deficit al mişcării cililor epiteliului bronşic, sinuzite cronice şi sterilitate, determinată de akinezia spermatozoizilor (defect al dineinei din aparatul flagelar). Boala are transmitere recesiv autosomală, dar nu se cunoaşte gena(ele) implicată(e).

Sindromul Young asociază o disfuncţie respiratorie medie şi azoospermie prin obstrucţie vâscoasă epididimală (16,22,25).

BIBLIOGRAFIE

1. Adashi EY, Hennebold JD. Single-gene mutations resulting in reproductive dysfunction in women. *N Engl J Med* 1999; 340: 709-718.
2. Antonelli A, Gandini L, Petrinelli P. Chromosomal alterations and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 677-683.
3. Beck-Peccoz P, Romoli R, Persani L. Mutations of LH and FSH receptors. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 566-572.
4. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1870-1878.
5. Bourgeron T, Barbaux K, McElreavey K, Fellous M. La génétique de la stérilité masculine. *M S – Med Sci* 1996; 12: RI-VIII.
6. Bouvattier C, Christin-Maitre S, Bouchard P. Anomalies génétiques ebtrainant des troubles de la reproduction. *References en Gynecologie Obstetrique* 1996; 4: 317-338.
7. Chandley AC. Infertility and recurrent abortion. in: *Principles and Practice of Medical Genetics*, Emery AE, Rimoin DL (eds), Churchill Livingstone, 1990, 313-319.
8. Chillon M, Casals T, Bernard Mercier BS. Mutation in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332: 1475-1480.
9. de Baere E, Lemercier B, Christin-Maitre S et al. FOXL2 mutation screening in a large panel of POF patients and XX males. *J Med Genet* 2002; 39: e43.
10. de Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997; 349: 787-790.
11. de Roux N, Zoung J. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997; 337: 1597-1602.
12. Elliott DJ. RBMY gene and AZFb deletions. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 652-658.
13. Foresta C, Ferlin A, Moro E. Deletion and expression analysis of AZFa genes on the human Y chromosome revealed a major role for DBY in male infertility. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1161-1169.
14. Foresta C, Moro E, Rossi A. Role of the AZFy candidate gene in male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 646-651.
15. Goodfellow PN, Lovell-Badge R. SRY and sex determination in mammals. *Ann Rev Genet* 1993; 27: 71-92.
16. Gorduza C, Lejeune H, Sayegh M, Pugeat M. Les anomalies génétiques des troubles de la spermatogénése. *Rev Franç Endocrinol Clin* 1998; 39: 5-14.
17. Kaufman FR, Kogut MD, Donnell GN, Goebelsmann U, March C, Koch R. Hypergonadotropic hypogonadism in female patinets with galactosemia. *N Engl J Med* 1981; 304: 994-998.
18. Layman LC. Human gene mutations causing infertility. *J Med Genet* 2002; 39: 153-161.
19. Mak V, Keith AJ. The genetics of male infertility. *J Urol* 1996; 156: 1245-1256.
20. Maya-Nunez V, Cuevas-Covarrubias S, Zenteno JC. Contigous gene syndrome due to deletion of the first three exons of the Kallmann gene and complete deletion of the steroid sulphatase gene. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 713-718.
21. McElreavey K, Krausz C. Male infertility and the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 928-933.
22. Meschede D, Horst J. The molecular genetics of male infertility. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 419-430.
23. Pryor L, Kent First M, Muallem A. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997; 336: 534-539.
24. Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 684-689.
25. Thielemans BJF, Spiessens C, Hooghe TD. Genetic abnormalities and male infertility. A comprehensive review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 81: 217-225.
26. Vogt PH, Edelman A, Kirsch S. Human Y chromosome azoospermia factor (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 933-943.
27. Wieacker P, Jakubiczka S. Genetic causes of male infertility. *Andrologia* 1997; 29: 63-69.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

ABSENŢELE EPILEPTICE - ACTUALITĂŢI ÎN FIZIOPATOLOGIE

D. Cuciureanu, Felicia Ştefanache
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Neurologie

ABSENCE SEIZURES - RECENT PATHOPHYSIOLOGIC DATA (Abstract): The progresses in clarifying the normal and pathologic cellular and molecular mechanisms are reflected in the elucidation of the way some of the most common forms of generalized seizure - absence seizures - occur and are produced. Intrinsic properties of the thalamic neurons that give them the ability to release or preserve oscillatory, low-frequency neuronal discharges, and the thalamo-cortical feedback mechanism seem to explain the pathogenesis of absence seizures. The involvement of GABA receptors in the regulation of membrane calcium channels, as well as their genetically-induced changes are new pieces in the pathogenic puzzle. **Key words**: THALAMIC NEURONS, THALAMO-CORTICAL FEEDBACK, GABA RECEPTORS

Studiul absenţelor epileptice, descrise pentru prima dată de Poupart în 1705 şi la scurt timp de către Tissot (1770) care a făcut distincţia între "micile accese" şi "marile accese", a parcurs un lung şi laborios drum în tentativa de a explica fiziopatologia şi genetica şi de a eficientiza tratamentul medicamentos. Gowers a realizat prima descriere de mare acurateţe a crizelor "fără convulsii evidente" (1881), iar Adie descrie picnolepsia în anul 1924 (citaţi de1). În 1935, Gibbs et al. identifică pe EEG modelul de descărcări generalizate vârf-undă, dar abia în 1950 Lennox şi Davis fac deosebirea electrofiziologică şi clinică între absenţele tipice şi cele atipice, deosebire statuată de Comisia Ligii Internaţionale Împotriva Epilepsiei în 1970 (7).

Absenţele epileptice se clasifică actualmente în:

I. Absenţe tipice
- sindroame clinice:
Epilepsia cu absenţe a copilului
Epilepsia cu absenţe juvenilă
Epilepsia mioclonică juvenilă
Epilepsia mioclonică cu absenţe
- alte sindroame
Absenţe cu mioclonii ale pleoapelor (sindromul Jeavon)
Epilepsia cu absenţe şi mioclonii periorale
Epilepsia cu absenţe reflexe (Duncan şi Panayiotopoulos, 1995)
Epilepsia generalizată idiopatică cu absenţe "fantome"
Absenţe cu mioclonii ritmice predominent ale membrelor superioare
Absenţe simptomatice (traumatice, metabolice, inflamatorii, tumorale)
II. Absenţe atipice

ABSENŢELE TIPICE

Sunt crize epileptice generalizate cu debut şi sfârşit brusc fără pierderea tonusului postural. Pacientul, copil sub 10 ani, se opreşte brusc din activitate (4-10-30 sec), devine palid, scapă obiectele din mână, privirea este fixă, uneori plafonată, poate prezenta câteva mici automatisme după care îşi revine brusc cu amnezie retrogradă a atacului. Crizele se pot repeta până la câteva sute pe zi (picnolepsie), fiecare pacient putând prezenta modul său propriu de criză. Din punct de vedere al aspectului clinic se disting:

1. Absenţe numai cu pierderea conştienţei.

2. Absenţe cu componente clonice motorii, ritmice sau aritmice, singulare sau repetitive: ale sprâncenelor, pleoapelor, globilor oculari.

3. Absenţe cu componente atonice: căderea capului, a trunchiului, a braţelor. Rar se poate produce derobare.

4. Absenţe cu automatisme: apar la 4-6 sec după debut şi pot fi periorale, de supt, de mestecat, de înghiţit, de zgâriere. Îşi pot schimba patternul şi topografia de la o criză la alta, putând fi eupraxice sau dispraxice.

5. Absenţe cu componente autonomice: paloare, midriază, incontinenţă.

6. Absenţe cu halucinaţii, iluzii.

Absenţele pot fi singurele crize pentru un pacient ca în cazul „epilepsiei cu absenţe a copilului" sau pot predomina în cadrul altor sindroame cum ar fi în „epilepsia cu absenţe juvenilă" etc. La 10 % dintre adulţi pot apare absenţe tipice combinate cu alte tipuri de crize (8). La 30% dintre pacienţi poate surveni status epilepticus.

Aspectul ictal al EEG este patognomonic: descărcări generalizate, sincrone, aspecte vârf-undă cu o frecvenţă de 3 cicli/sec. Intercritic traseul este de aspect normal.

ABSENŢELE ATIPICE

Absenţele atipice diferă de cele tipice prin:

1. Apariţia doar în contextul unor epilepsii severe ale copilului cu tulburări cognitive, cu multiple crize de alt tip: tonice, atonice, mioclonice.

2. Debutul şi sfârşitul crizei nu sunt atât de bruşte, iar modificările tonusului sunt mai importante încât produc cădere.

3. Descărcările ictale sunt lente, mai mici de 2,5 cicluri/sec, cu aspect de vârfuri şi unde lente, heterogene, intricate cu alte activităţi paroxistice, interictal traseul fiind anormal.

Pot fi: tonice, atonice, mioclonice, cu automatisme sau cu fenomene vegetative (enuretice, vasomotorii, sternutatorii).

Tentativele de a explica *mecanismele celulare fiziopatologice ale crizelor tip absenţă* au parcurs în ultimele decenii mai multe etape:

- teoria centrencefalică promovată de Penfield, Jasper, Gastaut, doar cu conotaţie istorică în prezent, a susţinut ipoteza existenţei unui pacemaker central localizat în profunzimea creierului ce prezintă proiecţii corticale difuze şi a cărui stimulare stă la baza descărcărilor paroxistice vârf-undă;
- teoria corticală susţinută de cercetările lui Marcus şi Watson (1968), Naquet (1972), care au demonstrat capacitatea cortexului cerebral de a produce descărcări alternante de vârfuri şi unde cu sincronizare bilaterală prin intermediul corpului calos, nu a eliminat ipoteza originii centrencefalice a crizelor, precizând doar că aceste structuri nu sunt absolut necesare în procesul patogenic.

Gloor et al., extinzând cercetările lui Prince şi Farell, au emis ipoteza originii corticoreticulare conform căreia din anumite structuri profunde talamo-reticulare provin salve ce urcă către structurile mediene, difuze, epileptogene ale cortexului, producând (sau întreţinând) descărcări de origine neocorticală tip descărcări vârf-undă.

Crizele absenţă sunt descărcări sincrone bilaterale ale unui grup de populaţii neuronale conectate reciproc, localizate în talamus - nucleul reticular talamic (nRt), neuronii de releul talamici (RN$_s$) - şi în celulele piramidale ale neocortexului. Doi factori majori conferă talamusului capacitatea de a genera modele de descărcări ritmice: proprietăţile intrinseci ale neuronilor talamici şi conexiunile sinaptice ce formează circuitului talamocortical.

Încă din anii 80, Jansen et al. au constatat, în studii experimentale, *in vivo* şi *in vitro*, faptul că neuronii talamici sunt capabili să genereze vârfuri cu prag scăzut (ce apar la un prag situat mai jos decât pragul obişnuit de de depolarizare), fiind caracterizate prin depolarizare de undă lentă şi care pot declanşa multiple potenţiale de acţiune rapide Na^+-dependente, constatare ce a confirmat posibilitatea neuronilor talamici de a genera salve de potenţiale de acţiune (5). Apariţia vârfului cu prag scăzut (VPS) este dependentă direct de potenţialul membranei de repaus, acesta fiind absent când membrana în repaus este depolarizată, dar posibilitatea genezei acestuia apare când potenţialul membranar este polarizat cu aproximativ 7-15 mV.

Vârful cu prag scăzut este un eveniment dependent de Ca^{2+} fiind inhibat de blocanţii canalelor de Ca^{2+} cum ar fi Mn^{2+} şi Cd^{2+}. De o deosebită importanţă este constatarea prezenţei în nucleii de releu talamici a unor curenţi de calciu importanţi, tranzitori, cu prag scăzut de activare (de la -60 la -40 mV) şi inactivare completă ce par a fi activaţi în intervalul potenţialului membranar corespunzător posibilităţii de a genera vârfuri de prag scăzut -VPS (Coulter şi Huguenard, 1997 citaţi de 5). Apariţia unui VPS şi a undelor lente, asociind multiple potenţiale de acţiune rapide Na^+-dependente, poate fi întreţinută prin intermediul conexiunilor talamo-corticale ce realizează un circuit lung de feed-back inhibitor reciproc mediat de neuronii nucleului reticulat (nRt), nucleu de proiecţie cu rol inhibitor. Astfel, următorul circuit de feed-back funcţional poate susţine ritmicitatea descărcărilor epileptice (5,6,7):

- activarea nRt determină inhibiţia RN_s prin hiperpolarizare, mediată de activarea receptorilor $R_{GABA\ B}$, fenomen ce se desfăşoară însă în intervalul de voltaj în care VPS poate fi activat şi astfel „inhibiţia" prin intermediul nRt favorizează creşterea descărcărilor ritmice până la dezactivarea VPS. Activarea acestora se produce prin curenţi de Ca^{2+} tip T (activaţi la praguri similare cu VPS) care fiind rapid inactivaţi necesită pentru reactivare o hiperpolarizare oferită de excitarea nRt prin intermediul receptorilor $R_{GABA\ B}$;
- eliberarea din hiperpolarizare a RN_s, datorată eliberării de sub influenţa inhibitorie sau prin excitarea directă, ar putea de asemenea promova activarea VPS şi a potenţialul de acţiune Na^+-dependent asociat;
- descărcările în salve din RN_s determină excitarea neuronilor corticali dar şi a nRt care odată activaţi pot reîncepe întregul circuit.

Implicarea receptorilor GABA (gamma-aminobutyric acid) în geneza absenţelor epileptice pare a fi importantă şi totodată controversată.

Dintre cele două clase principale de receptori: $R_{GABA\ A}$ şi $R_{GABA\ B}$, activarea $R_{GABA\ B}$ se corelează pozitiv cu frecvenţa crizelor tip absenţă, sugerând că sunt atât necesari cât şi cauzal legaţi de generarea crizelor absenţă la animalul de experienţă.

Rolul posibil al $R_{GABA\ B}$ postsinaptic este legat de proprietatea biofizică a canalelor de Ca^{2+} tipT care, odată activate, sunt rapid inactivate şi necesită o hiperpolarizare intensă, lungă pentru a fi reactivate. Hiperpolarizarea necesară poate fi oferită de $R_{GABA\ B}$ prezenţi în RN_s.

Hiperactivarea receptorilor $GABA_A$ scade capacitatea de pace-maker sincronizator a nRt, scăzând astfel probabilitatea generării crizelor absenţă (Hosford et al. 1999, Huntsman et al, 1999 citaţi de 8,2).

Circuitele talamocorticale pot fi influenţate de factori externi, fapt sugerat de observaţiile clinice şi de datele experimentale. Aceste influenţe se exercită prin căi ascendente colinergice care se proiectează pe talamus şi cortex. Astfel s-a constatat că descărcările vârf-undă apar de obicei când

TABELUL I

Genetica moleculară a epilepsiilor idiopatice (Bercovic S. 2001)

Forma epilepsiei	Mod de transmitere	Locaţia genei	Gena	Referinţe
E. idiopatice generalizate	Complex	8q24,3p		Zaria F. 1995
E. mioclonică juvenilă	Complex	6p,15q14		Zaria F. 1998
E. mioclonică juvenilă cu absenţe		1p		Grenberg DA. et al., 2000
E. cu absenţe persistente şi crize tonico-clonice	Complex	8q24		Westling B. et al., 1996
E. mioclonică benignă familială a adultului	AD	8q23.3-q24.1		Plaster N. et al., 1999
E. mioclonică familială a copilului	AR	16p13		Zara F. et al., 2000
E. generalizată cu convulsii febrile plus	AD	19q13 2q21-q33	SCN1B (subunit. β1 a canalului de sodiu) SCN1A (subunit. α1)	Lopes-Cendes I. et al., 2000
Spasmul infantil X-legat	XL	Xp11.4		Claes S. 1997
E. benignă rolandică	Complex	15q14		Neubauer BA. et al., 1998
E. rolandică cu paroxisme distonice induse de mişcare	AR	16p12-11.2		Guerrini R. et al., 1999
Convulsii neonatale benigne familiale	AD	20q13 8q24	KCNQ2 şi Q3 (canal de potasiu voltaj dependent)	Singh NA. et al., 1998
Convulsii infantile benigne familiale cu coreoatetoză paroxistică	AD	19q		Guiponni M. et al., 1997
E. nocturnă de lob frontal autosomal dominantă	AD	20q13	CHRNA4 (subunitate a receptorului de acetilcolină)	Phillips HA. et al., 1998
E. familială de lob temporal lateral	AD	15q24; 10q24		Pozza JJ. et al., 1999
E. parţială familială cu foci varianţi	AD	22q11-q12		Xiong L. et al., 1999
Convulsii febrile	Complex	8q13-		Nakayama

TABELUL II

Mutaţiile spontane ale genelor ce codează canalele ionice voltaj-dependente şi care determină epilepsii ereditare

Gena	Tip de canal	Mutaţie la şoareci sau sindrom la om	Localizarea pe cromozom	Referinţă
KCNj6	K^+	Weaver (wv)	16 (68.75)	Patil et al. 1995
*Cacna*1a	Ca^{2+}	Tottering (tg)	8 (37.5)	Fletcher et al 1996
*Cacnb*4	Ca^{2+}	Letargic (lh)	2 (33.9)	Burgess et al. 1997
Cacng 2	Ca^{2+}	Stargazer (*st*g)	15(45.2)	Letts et.al., 1998
KCNQ2	K^+	BFNC	20q13.3	Biervert et al. 1998
KCNQ 3	K^+	BFNC2	8q24	Charlier et al. 1998
SCN 1B	Na^+	GEFS c	19q13.1	Wallace et al. 1998

vigilenţa este scăzută în timpul stării de veghe, perioade de somnolenţă şi somn uşor cu unde lente, iar experimental, în modelul de absenţă, anticolinesterazicele, agoniştii receptorilor muscarinici şi nicotinici suprimă toţi crizele (5).

Ritmicitatea talamocorticală este realizată prin impulsuri corticotalamice glutamat-mediate ce determină o depolarizare lentă a celulelor releului talamic prin reducerea curentului de potasiu. Această depolarizare lentă blochează descărcările de rebound şi astfel scade probabilitatea apariţiei crizelor absenţă.

Studiul geneticii epilepsiilor poate aduce de asemenea noi date în ceea ce priveşte mecanismele patogenice. În acest sens, astăzi este admis faptul că modul de transmisie a unor forme de epilepsie este complex şi poligenic. Au fost catagrafiate gene ale căror mutaţii se asociază cu agregarea familială a unor sindroame epileptice (3) (tab. I).

Pornind de la descifrarea mecanismelor moleculare generatoare ale absenţelor epileptice menţionate mai sus, un nou concept în domeniu leagă epilepsiile de dezordinile canalelor de ioni. Studiile genetice la şoareci cu epilepsie tip absenţă au decelat modificări în 6 gene ce codează canalele ionice voltaj-dependente producând în mod implicit perturbări la acest nivel (tab. II).

Se pare că mutaţiile amintite favorizează epilepsia prin modificarea funcţiilor normale ale canalelor de calciu voltaj-dependente, canale ce se deosebesc de celelalte canale ionice prin multitudinea funcţiilor pe care le coordonează , reglând implicit şi excitabilitatea membranară. După intrarea lor în celulă, ionii de calciu sunt cofactori esenţiali pentru numeroase căi de semnalizare intracelulare inclusiv cele de reglare a expresiei genelor participând la procesele de proliferare şi diferenţiere celulară, la creşterea neuritului, la sinaptogeneză, la eliberarea de neurotransmiţători, la plasticitatea neuronală. Oricare dintre aceste funcţii pot fi perturbate şi pot iniţia procesul epileptic (4).

Identificarea a trei mutaţii ale canalelor de calciu la şoarecii cu absenţe epileptice anticipează modificări similare şi în patogenia umană. Cu toate acestea, genele umane similare, ortoloage au fost catagrafiate şi nici una nu pare a se asocia cu dezordini epileptice ereditare. Această constatare nu pare a fi surprinzătoare având în vedere faptul că majoritatea epilepsiilor umane ereditare par a fi transmise poligenic, sau, este posibil ca aspectul fenotipic al acestor mutaţii să difere de la o specie la alta. Afirmaţia este susţinută de faptul că cel puţin trei sindroame epileptice idiopatice cu transmisie autosomal dominantă sunt determinate de perturbări ale canalelor ionice generate de mutaţii ale genelor codoare (convulsii neonatale benigne familiale, epilepsia nocturnă de lob frontal, epilepsia generalizată cu convulsii febrile).

BIBLIOGRAFIE

1. Adams R, Victor M, Ropper A. *Principles of Neurology*. ed. VI. Mc Graw-Hil, 1997.
2. Baulac S, Huberfeld G et al. First genetic evidence of GABA A receptor dysfunction in epilepsy : a mutation in the g2-subunit gene. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 46-48.
3. Berkovic S, Scheffer I. Genetics of the Epilepsies. *Epilepsia* 2001 ; 42 supl. 5 : 16-23.
4. Burgess D, Noebels J. Single gene defects in mice : the role of voltage-dependent calcium channels in absence models. *Epilepsy Res* 1999 ; 36 : 111-122.
5. Futatsugy Y, Riviello J. Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain & Development* 1998 ; 20 : 75-79.
6. Horita H. Epileptic seizures and sleep-wake rhytm. *Psychiatr Clin Neurosci* 2001 ; 55 : 171-172.
7. Kostopoulos G. Involvement of the Thalamocortical System in Epileptic Loss of Consciousness. *Epilepsia* 2001 ; 42 supl 3 : 13-19.
8. Velasco M, Velasco F et al. Acute and Chronic Electrical Stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus : modulation of Reticulo-Cortical Systems and Predictor Factors for Generalized Seizure Control, *Arch Med Res* 2000 ; 31 : 304-315.

NOUTĂŢI

NOI TERAPII ÎN TRATAMENTUL BOLII CORONARIENE

Tehnicile de stentare coronariană introduse din 1990 au contribuit la răspândirea în întreaga lume a intervenţiilor percutane la pacienţii coronarieni. Restenoza definită prin stenoză sau îngustrea diametrului vasului sub 50% apărea şi după stentare în procent de 17-30% prin hiperplazia neointimală care este legată de proliferarea celulelor musculare netede ca răspuns la injuria vasculară indusă de stent şi de dilataţia mecanică din timpul angioplastiei transluminale percutane(PTCA). Utilizarea recentă de substanţe farmaceutice cu eliberare de la nivelul stentului care inhibă restenoza (actinomicina D, Batismastat şi QP2) au avut rezultate limitate în trialuri clinice. Recent Sirolimus (Rapamycin) şi Paclitaxel au avut rezultate promiţătoare în diminuarea restenozei post stentare. Sirolimus este o lactonă/macrociclică naturală care inhibă citokinele şi proliferarea celulelor mediate de factorul de creştere, reducând proliferarea neointimală atât la modele animale cât şi în studii clinice la pacienţii coronarieni. Astfel în studiul pilot First-in-Man publicat în 2002 s-a arătat o reducere a hiperplaziei neointimale (0,09 mm la 2 ani în grupul tratat cu Sirolimus faţă de 0,32 mm în grupul netratat. Un alt studiu -RAVEL dublu orb derulat în 19 centre din lume în perioada aug. 2000 - aug 2001 pe 238 pacienţi a confirmat rolul de prevenţie a restenozei cu Sirolimus, iar rata evenimentelor cardiace adverse a fost redusă cu 25% faţă de grupul de control. Un alt mare studiu SIRIUS ce a utilizat Sirolimus la 1101 pacienţi din 53 centre din S.U.A. a arătat aceleaşi rezultate favorabile. Implicaţiile clinice ale utilizării acestor substanţe farmaceutice este clară atât în ceea ce priveşte reducerea ratei deceselor din spital şi a infarctului miocardic la pacienţii cu PTCA. Impactul major este îndeosebi la subgrupele de pacienţi cu risc crescut sau cei cu leziuni de left main sau boală trivasculară, ca şi la pacienţii diabetici. Utilizarea stentului cu eliberare lentă de rapamicină (Sirolimus) se impun astfel, la pacienţii cu leziuni de left main, de bifurcaţie, ocluzie coronariană totală şi infarct miocardic acut ca şi la pacienţii diabetici şi post by-pass aorto-coronarian ce necesită stentare (Morice MC. A new era in treatment of coronary desease ? *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 209-211).

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

DINAMICA CITOSOLICĂ A CALCIULUI ŞI CONTRACŢIA MUŞCHIULUI NETED. III. FLUXURI DE CALCIU PLASMALEMALE

D.N. Şerban, Lăcrămioara Şerban, Simona Mihaela Slătineanu, Gh. Petrescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziologie

CYTOSOLIC CALCIUM DYNAMICS AND SMOOTH MUSCLE CONTRACTION. III. PLASMALEMAL CALCIUM FLUXES (Abstract) : Smooth muscle contractile activity depends upon cytosolic Ca^{2+}, the Ca^{2+}-sensitivity of actin-myosin interaction and several auxiliary mechanisms. This section presents the plasmalemmal Ca^{2+} fluxes in relation with the functional structure of their supportive proteins and the contractile impact. Summaries of classical data are accompanied by examples of recent advances. Ca^{2+} influx occurs mainly via the L and T types of voltage-operated Ca^{2+} channels, the store-operated Ca^{2+} channels and the non-selective cation channels (operated by membrane receptors or mechanical stimuli). The plasmalemmal Ca^{2+} ATPase and Na/Ca antiport function to limit increases in cytosolic Ca^{2+} ; Na/Ca effect is opposite when driven to operate in the reverse mode. **Keywords** : SMOOTH MUSCLE, CONTRACTION, CALCIUM CHANNELS, VOC, SOC, NSC, PMCA, NCX

Ca^{2+} activator pătrunde în miocitele netede prin canale cationice plasmalemale (4,25,30,35), operate predominent (VOC) de potenţialul membranar (PM) sau de receptori (ROC), la care se adaugă sensibilitatea unora la stimuli mecanici. Cuplarea canalelor cu receptorii poate fi directă, prin proteine G, sau prin mesageri secunzi, dar în diverse tipuri celulare par să existe doar 2 mari categorii de ROC : activate (SOC) de eliberarea Ca^{2+} din reticul (RE) şi cationice neselective (NSC). Deşi efectul contractil al eliberării este prezent (38) în orice muşchi neted (MN), în arterele de rezistenţă (AR), unde RE este redus (46), dar şi în cele de conducere (10) sursa majoră de Ca^{2+} contractil (Ca*) pare să fie intrarea prin VOC de tip L (Ca_L), eliberarea fiind vizibil implicată doar la concentraţii mari de agonist, iar influxul non-Ca_L la concentraţii mici. Ca^{2+} citosolic (Ca_c) este redus în cursul relaxării MN şi menţinut în repaus pe baza schimbului Na^+/Ca^{2+} (Na/Ca) şi a pompelor de Ca^{2+}, localizate (52) în plasmalemă (PMCA) şi membrana reticulară (SERCA) ; există puţine date privind contribuţia lor relativă (5,7,30,50).

CANALUL DE TIP L

În MN sunt prezente 2 VOC : tip T (rol discutabil) şi L (esenţiale pentru Ca* în multiple circumstanţe). Clasic se descriu 3 tipuri de VOC : T (tranzitoriu) ; L (timp lung de inactivare) ; N (neuronal), dar de fapt sunt 2 mari clase (9) : LVA (prag jos de activare ; tip T) ; HVA (prag înalt ; tip L, N, P, Q, R). Pentru a doua clasă sunt cunoscuţi blocanţi specifici : 1, 4-dihidropiridine (DHP) pentru L, ω-conotoxină pentru N, ω-agatoxină cu afinitate mai mare pentru P decât pentru Q ; HVA neblocate de vreuna din acestea sunt electrofiziologic de tip R şi non-R. Subunitatea α_1 a VOC (9) prezintă 6 varietăţi (A-E, S), ce corespund tipurilor L (C, D, S), N (B), P/Q (A), R (E).

Tipul T (Ca_T) este relativ bine caracterizat, dar implicaţiile sunt puţin cunoscute, prin lipsa inhibitorilor specifici, cu excepţia mibefradilului, care inhibă şi alte VOC, dar blocarea Ca_T pare să explice efectele (vasodilataţie fără efect inotrop negativ, cu bradicardie şi reducerea proliferării MN vascular) benefice pe modele de hipertensiune şi insuficienţă cardiacă (19). Selectivitatea vasculară la om rezultă din acţiunea pe Ca_T sau din diferenţe de izoformă Ca_L. Propagarea vasoconstricţiei este mediată periferic de VOC non-Ca_L, posibil Ca_T (18). Ca_T sunt implicate în proliferare şi în influxul de Ca* din activitatea spontană (37), iar în detrusorul de cobai contribuie la statusul contractil (11).

Ca_L se disting prin numeroşii blocanţi specifici, majoritatea din 3 clase (DHP, fenilalkilamine, benzotiazepine), situsurile fiind bine cunoscute (57). Numeroase alte substanţe, chiar recunoscute ca având alte mecanisme de acţiune, pot interfera cu funcţionarea Ca_L (55). Ca_L este format din 3 subunităţi. α_1 (170-240 kDa ; 6 gene) conţine calea hidrofilă, senzorul de voltaj şi situsurile pentru blocanţi (23,57), prezentând 4 regiuni omologe, de câte 6 domenii transmembranare (DTM) legate prin domenii citoplasmice (DC), şi domeniile terminale amino (N-t) şi carboxi (C-t), citoplasmice. α_1 face parte din familia canalelor voltaj-dependente alături de cele de Na^+ şi K^+ (9). α_1 din Ca_L prezintă variante de realipire alternativă a ARNm (VRA), cu afinitate diferită pentru DHP (33). β (52-78 kDa ; 4 gene ; 13 VRA) este citosolică, implicată în redresarea după inactivare şi în direcţionarea membranară a α_1 (23). $\alpha_2\delta$ (140-170 kDa) are structură de receptor, cu peptidul α_2 extracelular, ancorat bisulfidic de lanţul d transmembranar, cu un scurt C-t citosolic. În muşchiul scheletic apare şi γ (32 kDa), compusă din 4 DTM plus N-t şi C-t citosolice. Biofizic diversitatea VOC este dată de α_1, dar structura terţiară şi proprietăţile de canal sunt modulate de subunităţile asociate. În MN sunt 3 VRA α_{1C} şi 3 forme β, cu variabilitate funcţională intrinsecă a Ca_L (3). Ca_L este influxul major în contracţia adrenergică a MN vascular (44,46,30,10) şi este implicat în tonusul bazal şi în răspunsul la întindere (12). Ca_L sunt adaptate pentru răspuns gradat prin relaţia dintre probabilitatea de deschidere (p_o) şi PM, inclusiv curentul susţinut non-inactivat (44), corelat cu semnalul de Ca^{2+} (SC) în MN (14). Ca_c are asupra Ca_L efect inhibitor direct, dar şi activator mediat de CaMKII. Fosforilarea prin PKC este activatoare, iar nucleotidele ciclice au efecte variabile (30). Dezorganizarea actinei inhibă Ca_L, iar microtubulii nu par să fie implicaţi (43). Scăderea calciului reticular (Ca_r) determină influx prin Ca_L, posibil prin depolarizare dată de inhibarea K_{Ca}. Stimularea β adrenoceptorilor (ADR), cu efect relaxant (cAMP mediat), activează Ca_L (2), cu creşterea Ca^{2+} doar într-un compartiment necontractil (15,30) şi cu implicarea proteinelor G (subunitatea α prin PKA, iar complexul βγ prin PKC). Fosforilarea α_1 mediată de PKA creste p_o, iar cea mediată de PKC creşte incidenţa deschiderilor de durată (23). Există date privind modularea Ca_L de către tirozin-kinaze (TK) (27) sau prin SH-nitrozilarea α_1 (50). Ca_L sunt esenţiale pentru activitatea electrică spontană în vezica urinară de cobai, dar contracţia spontană persistă şi la eliminarea potenţialelor de acţiune de către blocanţii Ca_L (24). In MN colic SC muscarinic iniţial se bazează pe eliberare IP_3-dependentă, iar influxul susţinut este consecinţa acesteia şi nu este mediat de SOC, ci de Ca_L (40), un aspect similar putând fi prezent şi în MN uterin (54).

CANALE OPERATE DE REZERVE

In cadrul modelului capacitiv (51) intrarea de Ca^{2+} dependentă de nivelul rezervelor intracelulare (IC) era considerată importantă doar pentru reumplerea RE, dar azi e implicată şi ca sursă directă de Ca*. Ideea unei legături bidirectionale între eliberarea de Ca^{2+} şi influx a apărut chiar în domeniul MN (8). SOC au fost studiate cu ajutorul blocanţilor SERCA, dar izolarea căii nu este completă, datorită participării Ca_L. IC a fost evidenţiată direct abia recent şi implicată în mecanismul relaxant cGMP-dependent (22). Electrofiziologic au fost identificate canale "activate de eliberarea de calciu" (CRAC). Se consideră că SOC sunt esenţiale pentru reumplerea rezervelor în celule ce posedă în mod limitat alte căi si sunt auxiliare în rest (22). Mecanismul IC nu este elucidat, fiind implicate (fig. 1) interacţiuni proteice directe sau mesageri difuzibili, cum ar fi IP_4, cGMP, derivaţi de arahidonat (22), dar mai ales factorul de influx al calciului (CIF; fosforilat; >500 Da) (53). Un SOC identificat electrofiziologic în MN este activat de CIF parţial purificat (60). Redistribuirea actinei într-un strat submembranar ce înlocuieşte RE superficial scoate din funcţie SOC reversibil, fără a influenţa eliberarea IP3-dependentă (48).

În vena portă de şobolan (39) subunitatea G-α_q este implicată în cuplarea receptorilor cu activarea PLC şi eliberarea IP_3-dependentă, pe când α_{11} ar putea creşte IC direcţionată spre rezerve (39), iar la iepure activarea de către noradrenalină (NA) a unor SOC este mediată de DAG şi PKC independent de rezerve (35), fosforilarea respectivă putând fi importantă şi în activarea SOC prin scăderea Ca_r. IC non-Ca_L poate contribui substanţial la Ca* în diverse tipuri de MN, cum ar fi traheea de cobai (26); aici supracontracţia în condiţii de depleţie se bazează pe ROC non-IC. În arteriolele cerebrale la iepure SOC determină o creştere a Ca_c limitată la un compartiment necontractil (15). Contracţia susţinută a MN din aorta de cobai ca răspuns la NA se bazează pe influx similar cu IC activată de tapsigargină (blocant SERCA), dar printr-un canal diferit de corespondentul său endotelial. SOC sunt prezente în MN din arteriola aferentă, iar IC este exagerată la şobolani spontan hipertensivi (13).

CANALE CATIONICE NESPECIFICE

În variate tipuri de MN şi pentru diverşi agenţi (30) există o parte a contracţiei insensibilă la blocanţii Ca_L corespunzătoare unei creşteri de Ca_c din surse interne, dar şi externe. SC amplu tranzitoriu este blocat de tapsigargină, dar nu şi cel redus, susţinut (30). Acesta poate fi mediat de NSC (44), inhibate de acidul mefenamic, ce pot contribui la valoarea PM, probabil cuplate direct cu receptorii, dar neidentificate cert la nivel molecular (exceptând canalul controlat de nucleotide ciclice). Există şi influx non-Ca_L cu efect contractil slab sau fără, prin dirijarea Ca^{2+} (fig. 1) către compartimente necontractile (15,30).

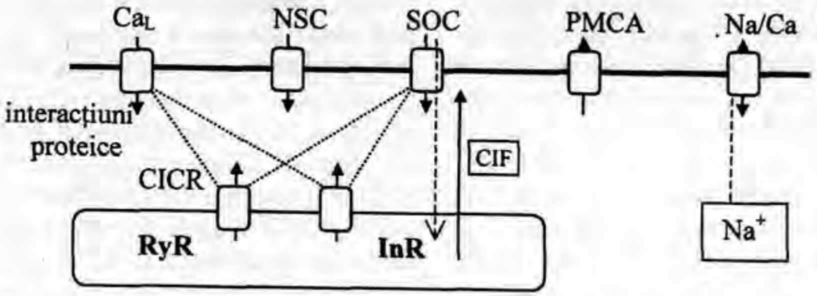


Fig. 1. Principalele fluxuri plasmalemale de Ca^{2+} se realizează prin canale de tip L (Ca_L), operate de rezerve (SOC) şi neselective (NSC), precum şi prin pompa de Ca^{2+} plasmalemală (PMCA) şi antiport (Na/Ca). Cuplarea bidirecţională între influxul de Ca^{2+} şi eliberare se face prin eliberare Ca^{2+}-dependentă (CICR), respectiv prin influx capacitiv, activat de scăderea Ca^{2+} reticular şi asigurat prin Ca_L şi SOC, cuplate conformaţional cu canalele reticulare sau activate prin factor difuzibil (CIF). Creşterea Na^+ submembranar inhibă efluxul de Ca^{2+} prin Na/Ca, până la funcţionare inversă.

P_{2x} este un ROC tip NSC inclus în receptor (1), ce furnizează Ca* predominant faţă de Ca_L la stimularea cu ATP, cu activarea eliberării (47). Constricţia arteriolară neurogenă, mediată din ce în ce mai mult de ATP decât de NA în sens distal, este un exemplu pentru relevanţa funcţională a ROC; în acest caz Ca* provine exclusiv din exterior şi pătrunde practic numai prin ROC P_{2x} (16). În MN visceral ATP eliberat din varicozităţi simpatice determină un SC discret, bazat strict pe ROC P_{2x} (6). Există ROC acţionate prin intermediul proteinelor G (35), ca în cazul NSC din vena portă de iepure activate de NA prin proteina G cuplată cu PLC, de fapt prin acţiunea DAG, PKC-independentă, dar posibil mediată de alte proteinkinaze. SC şi contracţia tranzitorie produse de NA în AR mezenterice la şobolan în absenţa Ca^{2+} extracelular sunt masiv reduse de cafeină, dar numai parţial de blocanţii SERCA, iar intrarea Ca^{2+} după depleţia rezervelor şi în prezenţa NA este însoţită de contracţie şi cuprinde Ca_L, ROC şi Na/Ca, cu participarea PKC şi TK (34). În linia A7r5 endotelinul (ET) poate activa SOC şi 2 tipuri de NSC, dar concentraţiile mici activează numai NSC2; SC iniţial este mediat de receptori ET_A, bazat pe eliberare reticulară şi mitocondrială şi pe influx, în timp ce răspunsul tonic implică ET_B şi Ca_L. ET stimulează miocitele bronşice umane cu implicarea NSC în influxul de Ca*. În MN gastric de cobai efectul muscarinic de creştere a Ca_c este mediat de NSC, reglate de cationii monovalenţi extracelulari prin acţiune pe situs de legare la nivel de por (29), iar influxul de Na^+ prin NSC determină depolarizare şi activarea Ca_L.

PROTEINELE TRP

Ca posibile SOC, NSC sau subunităţi ale acestora (41) sunt considerate Trp (*transient receptor potential*), o familie mare şi diversă de proteine exprimate în diverse celule, cu implicaţii (42) în răspunsul la stimuli chimici (osmolaritate, pH, feromoni, factori de creştere) şi fizici (mecanici, termici). Sunt comune DTM, repetitiile N-t şi domeniul C-t, cu un şir de 25 aminoacizi (aa) emblematic, dar cu funcţie neidentificată. Trp au fost implicate în IC, mai ales Trp 1 şi 6; Trp 6 este componentă a ROC în linia A7r5 (28) şi a ROC tip NSC (35), care pot fi diferite pentru diferiţi receptori. Au fost identificate secvenţe ale Trp şi receptorilor pentru IP_3 ce duc la formarea de complexe stabile, susţinând cuplarea directă în IC. Trp 3 este activată prin cuplare conformaţională cu receptorii pentru ryanodină sau cu cei pentru IP_3, complet separat în microdomenii plasmalemale, iar mecanismul este folosit de agonişti în condiţii fiziologice (32). Din cele 7 gene TRP în MN vascular şi visceral la rozătoare sunt prezente constant TRP 4, 6 şi 7 (TRP 4 mai intens exprimată).

Răspunsul miogen în AR cerebrale este mediat de NSC de tip TRP activate pe calea PLC-PKC (56). În MN venos, bogat în Trp1, s-a demonstrat succesiunea activării InR şi SOC (36) implicate în undele asincrone de Ca^{2+} din răspunsul contractil adrenergic. NSC activate de α_1 ADR, identificate în vena portă de iepure, sunt foarte bine mimate de Trp 6 exprimată heterolog, iar nucleotidele antisens corespunzătoare le suprimă selectiv (25), în timp ce Trp 1 este implicată în IC. Trp 1 a fost investigată în miocite izolate dintr-o varietate de vase de la om, şoarece şi iepure, dovedindu-se prezenţa ARNm respectiv, localizarea plasmalemală a proteinei şi prezenţa unui domeniu extracelular (DE) ce a permis blocarea selectivă a activităţii de tip SOC. In MN bronşic expresia crescută a Trp 1 (eventual si Trp 3) poate fi implicată, prin accentuarea IC, atât în proliferare cât şi în contractilitatea crescută (58).

POMPA DE CALCIU PLASMALEMALĂ

PMCA (7) a fost descoperită în 1966 într-o serie magistrală de experimente cu fantome eritrocitare, purificată în 1979 (~134 kDa) şi secvenţată în 1988 (~1200 aa, 10 DTM, 4 DC). Ca^{2+} se leagă pe DC, urmând fosforilarea Asp catalitic, transconformare cu expunerea Ca^{2+} pe cealaltă faţă, eliberarea sa, defosforilare şi reconformare. DC2 cuprinde o secventă de 40 aa bazici pentru legarea fosfolipidelor acide (45), DC3 conţine Asp catalitic şi situsul de legare a ATP, iar DC4 (C-t) situsurile pentru CaM şi Ca^{2+} (alosteric) precum şi cele de fosforilare de către PKA şi PKC. Situsul pentru CaM leagă fosfolipide acide şi acizi graşi (AG) polinesaturaţi, cu efect modulator. PMCA se găseşte în cantitate relativ redusă (~10^3 molecule/hematie) şi are o afinitate mare pentru Ca^{2+} (Km=10-20 μM). Pompa funcţionează ca antiport Ca^+/H^+=1/1 în celule, dar 1/2 în sisteme reconstituite. Ca inhibitor parţial specific se foloseşte vanadatul. Situsurile cu mare afinitate pentru Ca^{2+} din domeniul CaM nu sunt implicate direct în translocare (7), situsul respectiv fiind probabil în DTM, ca în cazul SERCA, cu implicarea anumitor aa (Glu432, Asp879, Asp883) (17). Stoichiometria Ca^{2+} : ATP este 1 : 1 în cazul PMCA, fată de 2 : 1 pentru SERCA (7). PMCA prezintă un situs pentru CaM într-un fragment autoinhibitor similar fosfolambanului, cu acţiune pe situsuri din DC 2 şi 3, blocat de PKC. (7).

PMCA este stimulată de următorii factori: Ca^{2+} (prin Ca_4CaM, pe 3 situsuri distincte), CaM (Kd~1nM; Km~0,5 μM), fosfolipide acide (asigură 50 % din activitatea bazală, pe situs propriu, precum şi pe al CaM), AG polinesaturaţi, PKA (Km~1,2 μM; posibilă protecţie situs CaM), PKC (afectează preponderent v_{max}, izoformă-dependent, modulat de lipide), cazein kinaza II, proteoliză limitată (calpaină), dimerizare (la nivel de situs CaM). PMCA ar putea fi inhibată de complexul G-βγ. Se cunosc peste 20 izoforme, produse pe baza a 4 gene: 1 şi 4 exprimate similar (asigurând 75-98% din total), iar 2 şi 3 exprimate restrictiv. PMCA 1, 2 şi 4 prezintă unele diferenţe funcţionale, cum ar fi sensibilitatea de 3-4 ori mai mare la CaM a PMCA 2, sau absenţa situsului fosforilat de PKA la PMCA 1C var. II din creier. Zonele variabile A şi C conduc la ~30 VRA, ce afectează C-t (situsurile CaM, de fosforilare şi pentru proteine de ancorare/semnalizare) şi DC1 (situsul pentru fosfolipide şi un posibil situs pentru proteine G), cu reglare dinamică a expresiei, distribuţie particulară şi diferenţe funcţionale cu impact în dinamica SC (7).

ANTIPORTUL SODIU/CALCIU

Na/Ca (de fapt 3Na/Ca) este bidirecţional (fig. 1), cu ciclu de tip consecutiv (31), cu afinitatea Ca^{2+} mai mare pentru situsul expus intracelular şi inactivare Na^+-dependentă (IND). Inhibitorii disponibili au afinitate şi specificitate redusă. Na/Ca funcţionează predominant în mod direct în MN (eflux de Ca^{2+} pe baza gradientului de Na^+), este implicat în relaxarea β adrenergică, colocalizat cu Na/K şi calsequestrina, scăzut la şobolanii spontan hipertensivi şi în administrarea cronică de glucocorticoizi, exprimat mai intens în tratamentul cu digitalice. Proteina antiporter izolată din miocard în 1988 şi clonată în 1990 este prototipul acestei familii, NCX1 : 970 aa, N-t extracelular glicozilat, 9 DTM grupate în 2 seturi legate printr-un lung DC (49). Na/Ca aparţine genic primei familii din 4 ale unei superfamilii, în care se regăsesc cele 3 NCX prezente la mamifere. Şi a doua familie (NCKX) cuprinde 2 proteine prezente la mamifere, similare cu transportorul 4Na/CaK clonat

din ţesut retinian. NCX1 prezintă peste 12 VRA, ce diferă la nivelul buclei citosolice, codificată de 6 exoni în combinaţii cu specificitate tisulară (49) şi diferenţe privind transportul şi modularea prin fosforilare. Prin mutaţii punctuale s-a evidenţiat importanţa Ser110, Glu113 şi a repetiţiilor pentru funcţia de transport, precum şi a DTM 2 (Thr103) pentru selectivitate (49). Din multiplii factori ce reglează Na/Ca se disting Na^+, Ca^{2+}, PIP_2 şi fosforilararea. Na/Ca prezintă un situs intern reglator cu afinitate mare pentru Ca^{2+}, absolut necesar pentru functia de transport, care modulează IND (20). Peptidul inhibitor al schimbului (XIP) are o secvenţă similară cu cea a unui segment autoreglator (20 aa) din structura Na/Ca, implicat în IND. Stimularea de către ATP intracelular (20) este probabil mediată de PIP_2, prin interacţiune cu regiunea XIP şi înlăturarea IND; agenţii ce stimulează PLC pot să inducă creşteri de Ca_c şi prin inhibarea Na/Ca (49). Inhibarea de către mesageri primari poate fi mediată de PKA, PKC, CaMK, cGMP/NO. Stimularea Na/Ca prin fosforilare Ca^{2+}-dependentă implică creşteri de afinitate pentru Ca^{2+} citosolic şi pentru Na^+ extracelular (Na_e).

În MN există o corelaţie între Na/K, Na/Ca şi RE submembranar, astfel încât doze mici de ouabaină potenţează contracţia prin eliberare reticulară Ca^{2+}-dependentă (CICR). Influxul de Na^+ indus prin descărcarea RE cu cafeină sau tapsigargină se produce prin SOC şi prin NCX activat de Ca_c. Na/Ca şi CICR mediază eliberarea indusă de scăderea Na_e (21). In miocite colice de cobai SC evocat prin depolarizare nu implică CICR şi este atenuat prin activitatea SERCA, Ca_r crescând tranzitoriu. Mai mult, revenirea respectivă implică Na/Ca, dar fără afectarea SC rapide (5). Un SC obişnuit în contracţia MN din artere şi vene mari constă în unde repetate asincrone, iniţiate prin eliberare IP_3-dependentă şi propagate prin CICR. Menţinerea lor depinde de Na/Ca (fig. 1) activat de influxul de Na^+ prin NSC, implicate şi în depolarizarea ce asigură activarea Ca_L. In repaus acest cuplu funcţionează cu extruzia de către Na/Ca (fig. 1) a Ca^{2+} de origine reticulară (36), iar intrarea Ca^{2+} prin Ca_L, ROC, SOC, modulează frecvenţa SC şi amplitudinea contracţiilor. Stimularea cu agonişti a miocitelor de origine aortică determină o creştere tranzitorie a Ca^{2+} mitocondrial, dependentă de Ca_r (59), 1/2 din mitocondrii fiind asociate cu RE superficial, conectat cu exteriorul prin Na/Ca.

BIBLIOGRAFIE

1. Benham CD, Tsien RW. A novel receptor-operated Ca^{2+}-permeable channel activated by ATP in smooth muscle. *Nature* 1987; 328: 275-278.
2. Benham CD, Tsien RW. Noradrenaline modulation of calcium channels in single smooth muscle cells from rabbit ear artery. *J Physiol* 1988; 381: 385-406.
3. Bielefeldt K. Molecular diversity of voltage-sensitive calcium channels in smooth muscle cells. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 469-477.
4. Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979; 59: 606-718.
5. Bradley KN, Flynn ER, Muir TC, McCarron JG. Ca^{2+} regulation in guinea-pig colonic muscle: Na^+-Ca^{2+} exchanger and sarcoplasmic reticulum. *J Physiol* 2002; 538: 465-482.
6. Brain KL, Jackson VM, Cunnane TC. ATP release from nerve terminals elicits focal smooth muscle Ca^{2+} transients in mouse vas deferens. *J Physiol* 2002; 541: 849-862.
7. Brini M, Carafoli E. Calcium signalling: a historical account, recent developments and future perspectives. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 354-370.
8. Casteels R, Droogmans G. Exchange characteristics of the noradrenaline-sensitive calcium store in vascular smooth muscle cells of rabbit ear artery. *J Physiol* 1981; 317: 263-279.
9. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} channels. *Ann Rev Cell Dev Biol* 2000; 16: 521-555.

10. Chen XL, Rembold CM. Phenylephrine contracts rat tail artery by one electromechanical and three pharmacomechanical mechanisms. *Am J Physiol* 1995 ; 268 : H74-81.
11. Chow KY, Wu C, Sui GP, Fry CH. Role of the T-type Ca^{2+} current in the contractile performance of guinea pig detrusor smooth muscle. *Neurourol Urodyn* 2003 ; 22 : 77-82.
12. Coats P, Johnston F, MacDonald J, McMurray JJ, Hillier C. Mechanisms of myogenic response in human subcutaneous resistance arteries. *Cardiovasc Res* 2001 ; 49 : 828-837.
13. Fellner SK, Arendshorst WJ. Store-operated Ca^{2+} entry is exaggerated in fresh preglomerular vascular smooth muscle cells of SHR. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 2132-2141.
14. Fleischmann BK, Murray RK, Kotlikoff MI. Voltage window for sustained elevation of cytosolic calcium in smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 11914-11918.
15. Flemming R, Cheong A, Dedman AM, Beech DJ. Discrete store-operated Ca^{2+} flux into an intracellular compartment in rabbit arteriolar muscle. *J Physiol* 2002 ; 543 : 455-464.
16. Gitterman DP, Evans RJ. Nerve evoked P_{2X} receptor contractions of rat mesenteric arteries ; dependence on vessel size and lack of role of L-type calcium channels and calcium induced calcium release. *Br J Pharmacol* 2001 ; 132 : 1201-1208.
17. Guerini D, Foletti D, Vellani F, Carafoli E. Mutation of conserved residues in transmembrane domains 4, 6, and 8 causes loss of Ca^{2+} transport by the plasma membrane Ca^{2+} pump. *Biochem* 1996 ; 35 : 3290-3296.
18. Gustafsson F, Andreasen D, Salomonsson M, Jensen BL, Holstein-Rathlou N. Conducted vasoconstriction in rat mesenteric arterioles : role for dihydropyridine-insensitive Ca^{2+} channels. *Am J Physiol* 2001 ; 280 : H582-590.
19. Hermsmeyer K. T channel in cardiovascular function. *Cardiol* 1998 ; 89 S1 ; 2-9.
20. Hilgemann DW, Matsuoka S, Nagel GA, Collins A. Steady-state and dynamics of Na^+/Ca^{2+} exchange : Na^+-dependent inactivation. *J Gen Physiol* 1992 ; 100 : 905-932.
21. Hisamitsu T, Ohata H, Kawanishi T et al. A mechanism of Ca^{2+} release from Ca^{2+} stores coupling to the Na^+/Ca^{2+} exchanger in cultured smooth muscle cells. *Life Sci* 2001 ; 69 : 2775-2787.
22. Holda JR, Klishin A, Sedova M, Huser J, Blatter LA. Capacitative calcium entry. *News Physiol Sci* 1998 ; 13 : 157-163.
23. Hosey MM, Chien AJ, Puri TS. Structure and regulation of L-type calcium channels. Assessment of properties and roles of subunits. *Trends Cardiovasc Med* 1996 ; 6 : 265-273.
24. Imai T, Tanaka Y, Okamoto T et al. Evidence that action potential is not exclusive determinant of spontaneous contraction of guinea-pig urinary bladder. *Acta Physiol Scand* 2002 ; 176 : 57-63.
25. Inoue R, Mori Y. Molecular candidates for capacitative and non-capacitative Ca^{2+} entry in smooth muscle. *Novartis Found Symp* 2002 ; 246 : 81-90.
26. Ito S, Kume H, Yamaki K et al. Regulation of capacitative and noncapacitative receptor-operated Ca^{2+} entry by rho-kinase in tracheal smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002 ; 26 : 491-498.
27. Jin X, Morsy N, Shoeb F, Akbarali HI. Coupling of M_2 receptor to L-type Ca^{2+} channel via c-src kinase in rabbit colonic smooth muscle. *Gastroenterol* 2002 ; 123 : 827-834.
28. Jung S, Strotmann R, Schultz G, Plant TD. TRPC6 is a candidate channel involved in receptor-stimulated cation currents in A7r5 cells. *Am J Physiol* 2002 ; 282 : C347-C359.
29. Kang TM, Kim YC, Sim JH et al. The properties of carbachol-activated nonselective cation channels at the single channel level in guinea pig gastric myocytes. *Jpn J Pharmacol* 2001 ; 85 : 291-298.
30. Karaki H, Ozaki H, Hori M, Amano KI, Harada KI, Sato K. Calcium movements, distribution and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev* 1997 ; 49 : 157-230.
31. Khananshvili D. Distinction between the 2 basic mechanisms of cation transport in the cardiac Na^+-Ca^{2+} exchange system. *Biochem* 1990 ; 29 : 2437-2442.
32. Kiselyov KI, Shin DM, Wang Y, Allen PD, Muallem S. Gating of store-operated channels by conformational coupling to ryanodine receptors. *Mol Cell* 2000 ; 6 : 421-431.
33. Lacinova L, Klugbauer N, Hofmann F. State- and isoform-dependent interaction of isradipine with the alpha 1C L-type calcium channel. *Pflugers Arch* 2000 ; 440 : 50-60.
34. Lagaud GJL, Randriamboavonjy V, Raoul G, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Mechanism of Ca^{2+} release and entry during contraction elicited by norepinephrine in rat resistance arteries. *Am J Physiol* 1999 ; 276 : H300-308.

35. Large WA. Receptor-operated Ca^{2+}-permeable nonselective cation channels in vascular smooth muscle : physiologic perspective. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 ; 13 : 493-501.
36. Lee CH, Rahimian R, Szado T et al. Sequential opening of IP_3-sensitive Ca^{2+} channels and SOC during alpha-adrenergic activation of rabbit vena cava. *Am J Physiol* 2002 ; 282 : H1768-1777.
37. Lee HK, Sanders KM. Comparison of ionic currents from interstitial cells and smooth muscle cells of canine colon. *J Physiol* 1993 ; 460 : 135-152.
38. Low AM, Kotecha N, Neild TO, Kwan CY, Daniel EE. Relative contributions of extracellular Ca^{2+} and Ca^{2+} stores to smooth muscle contraction in arteries and arterioles of rat, guinea-pig, dog and rabbit. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996 ; 23 : 310-316.
39. Macrez-Lepretre N, Kalkbrenner F, Schultz G, Mironneau J. Distinct functions of G_q and G_{11} proteins in coupling α_1-adrenoreceptors to Ca^{2+} release and Ca^{2+} entry in rat portal vein myocytes. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 5261-5268.
40. McCarron JG, Craig JW, Bradley KN, Muir TC. Agonist-induced phasic and tonic responses in smooth muscle are mediated by $InsP_3$. *J Cell Sci* 2002 ; 115 : 2207-2218.
41. McFadzean I, Gibson A. The developing relationship between receptor-operated and store-operated calcium channels in smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2000 ; 135 : 1-13.
42. Minke B, Cook B. TRP proteins and signal transduction. *Physiol Rev* 2002 ; 82 : 429-472.
43. Nakamura M, Sunagawa M, Kosugi T, Sperelakis N. Actin disruption inhibits L-type calcium current in cultured smooth muscle cells. *Am J Physiol* 2000 ; 279 : C480-487.
44. Nelson MT, Patlak JB, Worley JF, Standen NB. Ca^{2+} channels, K^+ channels and voltage-dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol* 1990 ; 259 : C3-18.
45. Niggli V, Adunyah ES, Penniston JT, Carafoli E. Purified Ca^{2+}-ATPase of erythrocyte membrane : effect of calmodulin and phospholipids. *J Biol Chem* 1981 ; 256 : 395-401.
46. Nilsson H, Jensen PE, Mulvany MJ. Minor role for direct adrenoceptor-mediated calcium entry in rat mesenteric small arteries. *J Vasc Res* 1994 ; 31 : 314-321.
47. Pacaud P, Gregoire G, Loirand G. Release of Ca^{2+} from intracellular store in smooth muscle of rat portal vein by ATP-induced Ca^{2+} entry. *Br J Pharmacol* 1994 ; 113 : 457-462.
48. Patterson RL, vanRossum DB, Gill DL. Store-operated Ca^{2+} entry : evidence for a secretion-like coupling model. *Cell* 1999 ; 98 : 487-499.
49. Philipson KD, Nicoll DA. Sodium-calcium exchange : a molecular perspective. *Ann Rev Physiol* 2000 ; 62 : 111-133.
50. Poteser M, Romanin C, Schreibmayer W, Mayer B, Groschner K. S-nitrosylation controls the $\alpha 1$ subunit of L-type Ca^{2+} channels. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 14797-14803.
51. Putney JW jr. A model for receptor-regulated calcium entry. *Cell Calcium* 1986 ; 7 : 1-12.
52. Raeymaekers L, Wuytack F, Casteels R. Subcellular fractionation of pig stomach smooth muscle : a study of the distribution of the (Ca^{2+} + Mg^{2+})-ATPase activity in plasmalemma and endoplasmic reticulum. *Biochem Biophys Acta* 1985 ; 815 : 441-454.
53. Randriamampita C, Tsien RY. Emptying of intracellular Ca^{2+} stores releases a novell small messenger that stimulates Ca^{2+} influx. *Nature* 1993 ; 364 : 809-814.
54. Şerban IL, Şerban DN, Slătineanu SM. Oxytoxcin-carbachol interaction and voltage-dependent Ca^{2+} influx in rat uterine smooth muscle. *Acta Physiol Hung* 2002 ; 89, 1-3 : 17.
55. Şerban IL, Şerban DN, Slătineanu SM, Petrescu Gh. Idazoxan effects in isolated rat aorta may involve interaction with L-type calcium channels. *FASEB J* 2001 ; 15 : A580.
56. Slish DF, Welsh DG, Brayden JE. Diacylglycerol and protein kinase C activate cation channels involved in myogenic tone. *Am J Physiol* 2002 ; 283 : H2196-2201.
57. Striessnig J, Grabner M, Mitterdorfer J, Hering S, Sinnegger J, Glossmann H. Structural basis of drug binding to L type Ca^{2+} channels. *Trends Pharmacol Sci* 1998 ; 19 : 108-115.
58. Sweeney M, McDaniel SS, Platoshyn O et al. Role of capacitative Ca^{2+} entry in bronchial contraction and remodeling. *J Appl Physiol* 2002 ; 92 : 1594-1602.
59. Szado T, Kuo K, Bernard K et al. Agonist-induced mitochondrial Ca^{2+} transients in smooth muscle. *FASEB J* 2003 ; 17 : 28-37.
60. Trepakova ES, Gericke M, Hirakawa Y et al. Properties of a native cation channel activated by Ca^{2+} store depletion in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 7782-7790.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

HDL-COLESTEROLUL - PARTICIPANT ACTIV SAU PASIV ÎN PATOGENIA ATEROSCLEROZEI ?

R. Artenie[1], Didona Ungureanu[2], Anca Artenie[3], Gina Botnariu[4], Ecaterina Anisie[5]
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Clinica a III-a Medicală Cardiologică "I. Enescu"
5. Laboratorul de Imunologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Biochimie
4. Clinica de diabet, boli metabolice şi de nutriţie
Spitalul Clinic "C.I. Parhon" Iaşi
3. Clinica a IV-a Medicală

HDL-CHOLESTEROL - ACTIVE OR PASSIVE PARTICIPANT IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS? (Abstract): It is known that high sanguin levels of cholesterol and LDL-cholesterol (LDLc) have an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. The treatment of hypercholesterolemia with statins and/or with fibrates have had beneficial effects on coronary heart disease and on other localization of atherosclerosis. The decreased of cholesterol and LDL-cholesterol is the most important effect of this treatment. The epidemiological studies have revealed that the treatment with statins and/or with fibrates produce an increase of HDL-cholesterol (HDLc), which is also very important in the regression of atherosclerosis. We tried in this review to explain the mechanisms of the increase of HDL-cholesterol, in concordance with the data from literature. **Key words**: HDLc, ATHEROSCLEROSIS, PATHOGENESIS, TREATMENT, MECHANISMS

ROLUL HDLc ÎN PATOGENEZA ATEROSCLEROZEI

Lipidele, trigliceridele (TG), colesterolul liber şi esterificat şi fosfolipidele se găsesc în fluxul sanguin sub formă de complexe lipoproteice. Componenta proteică a acestor complexe este denumită apoproteină sau apolipoproteină (Apo), fiind diferită pentru fiecare clasă de lipoproteine (Lpt).

Grupul Lpt cu densitate mare (HDL) are un conţinut crescut în Apo A, iar grupul reprezentat de Lpt cu densitate joasă (LDL), Lpt cu densitate foarte joasă (VLDL) şi chilomicroni are un conţinut crescut de Apo B. Cele două grupuri de Lpt schimbă între ele Apo C, HDL fiind acceptorul majoritar (1).

Particulele de HDL pot fi separate şi clasificate după compoziţia lor în Apo. Au fost identificate astfel două populaţii de HDL: prima conţine numai Apo A-1 şi cea de a doua conţine atât Apo A-1 cât şi Apo A-2. Concentraţia, compoziţia chimică şi dimensiunile HDL diferă la indivizii sănătoşi normolipemici faţă de subiecţii cu ateroscleroză (ATS) coronariană documentată sau prezentând factori de risc (FR) pentru aceasta. Cele două populaţii de HDL au reactivitate diferită faţă de lipaza hepatică. Lecitin-colesterol-aciltransferaza (LCAT), Apo A-4 şi proteina de transfer a esterilor de colesterol (colesterol-ester-transfer-protein - CETP), care sunt implicate în calea de revers transport a colesterolului, se află localizate preferenţial în particulele de HDL care nu conţin Apo A-2 (2). HDL sunt sintetizate în ficat, cuprind aproximativ 30% din colesterolul plasmatic, realizează transportul acestuia spre ficat şi reprezintă o populaţie heterogenă de particule, care diferă din punct de vedere al proprietăţilor fizice (densitate, dimensiuni, sarcină electrică) şi chimice (compoziţie lipidică şi proteică). Acestea au fost separate, pe baza proprietăţilor de flotaţie la ultracentrifugare, în două subfracţii: HDL$_2$ si HDL$_3$ (1).

Electroforeza în gel de poliacrilamidă separă HDL în cinci subfracţii care, în ordinea descrescătoare a dimensiunilor, sunt: HDL$_{2b}$, HDL$_{2a}$, HDL$_{3a}$, HDL$_{3b}$ şi HDL$_{3c}$ (3).

Concentraţia serică a HDL se află într-o relaţie inversă cu riscul de ATS coronariană. În diabetul zaharat de tip II (care se asociază cu FR importanţi pentru ATS coronariană) are loc o scădere a subfracţiilor de HDL cu dimensiuni mari şi creşterea subfracţiilor cu dimensiuni mici, dacă este asociată şi hipertrigliceridemia. Dacă TG au valori normale nu se observă modificări în compoziţia HDL faţă de normal. Creşterea TG determină scăderea HDL$_{2b}$ şi creşterea HDL$_{3b}$. CETP determină, în hipertrigliceridemii, schimburi lipidice între HDL şi VLDL, rezultând o creştere a conţinutului HDL în TG. Excesul de TG din HDL este hidrolizat de lipoproteinlipaza hepatică (LPL), ceea ce determină reducerea dimensiunilor particulelor de HDL cu scăderea concentraţiei HDL$_{2b}$ şi creşterea concentraţiei de HDL$_{3b}$. În acelaşi timp, particulele de HDL$_{3b}$ au mai puţin colesterol ca HDL$_{2b}$ (1).

Asocierea dintre nivelul crescut al colesterolului sanguin şi ATS coronariană a fost determinată de studiile epidemiologice populaţionale, observaţionale şi intervenţionale. Studiile epidemiologice observaţionale au demonstrat o relaţie pozitivă continuă şi graduală între nivelul colesterolului total şi mortalitatea prin ATS coronariană (The Multiple Risk Factor Interventional Trial,1986) (4). De asemenea, relaţia dintre nivelul colesterolului seric total şi ATS coronariană este independentă de naţionalitate, etnie respectiv dependentă de condiţiile dietetice şi de activitatea fizică (5,6).

Studiile epidemiologice intervenţionale, randomizate, au utilizat diverse metode de scădere a nivelului colesterolului seric pentru a preveni evenimentele coronariene la pacienţii fără ATS coronariană (prevenţie primară) sau la pacienţii cu ATS coronariană cunoscută (prevenţie secundară). Studiile de prevenţie primară au utilizat, pentru scăderea nivelului colesterolului seric: colestiramină (The Lipid Clinics Coronary Primary Preventional Trial (LRC-CPPT), 1984), clofibrat (The World Health Organization (WHO) Cooperative Trial, 1978; 1984), gemfibrozil (The Helsinki Heart Study, 1991), pravastatin (The West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), 1995) sau dieta şi oprirea fumatului (Oslo Study Diet And Antismoking Trial, 1981, 1986). Toate aceste trialuri clinice au evidenţiat scăderea primară a valorilor colesterolului, LDLc şi TG şi creşterea HDLc, în procente variabile de la studiu la studiu (7,8,9). De asemenea, aceste studii au fost primele care au arătat că scăderea cu 1% a colesterolului total reduce incidenţa evenimentelor coronariene acute cu 2 până la 3 procente, confirmând astfel teoria lipidică a aterosclerozei (ATS).

Studiile epidemiologice de prevenţie secundară au demonstrat că tratamentul hipolipemiant la pacienţii cu ATS coronariană cunoscută scade, în proporţii variabile, funcţie de modalitatea terapeutică utilizată, nivelul colesterolului seric, al LDLc şi TG şi creşte nivelul HDLc (The Coronary Drug Project, 1975, NHLBI Type II Coronary Intervention Study, Studiul 4S etc.)(10,11). Efectul final este scăderea dimensiunile plăcilor de aterom coronariene (dovedite prin studii angiografice) şi reducerea numărului de evenimente coronariene acute.

Studiile epidemiologice de prevenţie

primară (WHO Cooperative Trial, 1978; 1984; Helsinki Heart Study, 1991) şi secundară (The Coronary Drug Project, 1975), care au utilizat fibraţi, au arătat scăderea incidenţei ATS coronariene cu 20% în WHO Cooperative Trial, a infarctului miocardic acut şi a morţii cardiace cu 34% în Helsinki Heart Study şi a morţii de cauză coronariană şi infarctului miocardic acut cu 9% în The Coronary Drug Project.

Studiul angiografic al pacienţilor cu ATS coronariană a arătat că severitatea acesteia se corelează cu scăderea HDLc la bărbaţi şi cu creşterea TG la femei (12). Femeile şi bărbaţii au profiluri de risc diferite. Factorii de risc cardiovascular cei mai importanţi la bărbaţi sunt: creşterea nivelului LDLc şi scăderea HDLc. Femeile cu ATS coronariană bi- sau trivasculară au VLDLc, VLDL-trigliceridele şi LDLc crescute, HDLc scăzut, asociaţi cu prezenţa altor factori de risc: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul.

Diabetul zaharat merită o menţiune aparte. Aterogeneza declanşată şi determinată de diabetul zaharat este un proces fiziopatologic complex în care simpla echilibrare a metabolismului glucidic nu este suficientă pentru a induce retrocedarea leziunilor aterosclerotice. Aşa se explică de ce diabetul zaharat determină un risc constant, nemodificabil, atunci când se face evaluarea riscului pe 10 ani, în prezenţa sau în absenţa tratamentului.

Statinele şi fibraţii reduc numărul evenimentelor coronariene acute la pacienţii hipercolesterolemici fără ATS coronariană, reduc complicaţiile la pacienţii care au această afecţiune şi reduc numărul evenimentelor coronariene şi al accidentelor vasculare cerebrale la pacienţii care au avut infarct miocardic acut. Există ideea practică de a recomanda intensitatea terapiei hipolipemiante funcţie de numărul şi intensitatea factorilor de risc. În acest sens se face evaluarea factorilor de risc cardiovascular: vârsta (bărbaţi peste 45 ani, femeile postmenopauză), istoric familial de ATS coronariană precoce, fumatul, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat şi HDLc < 35 mg/dl (13). Pacienţii cu ATS coronariană prezintă un risc mare de evenimente recurente.

De aceea în momentul de faţă este unanim acceptat faptul că ţinta majoră a terapiei este scăderea LDLc la sau sub 100 mg/dl la pacienţii cu ateroscleroză coronariană. La pacienţii fără ateroscleroză coronariană, cu 2 sau mai mulţi factori de risc, scopul este obţinerea unui LDLc egal cu sau mai mic de 130 mg/l. La pacienţii fără ateroscleroză coronariană şi cu puţini factori de risc (sub 2) se acceptă o ţintă terapeutică a LDLc de 160 mg/l.

Aceste valori sunt cele acceptate de Societatea Americană de Cardiologie. Societatea Europeană de Cardiologie recomandă valori ţintă ale LDLc, corespunzător claselor de risc de mai sus, de 115-135 mg/dl, 135-155 mg/dl şi respectiv de 155-175 mg/dl.

Statinele şi fibraţii scad în acest fel, în terapia pe termen lung, incidenţa apariţiei insuficienţei cardiace la pacienţii coronarieni, care nu prezentau insuficienţă cardiacă iniţial, comparativ cu coronarienii trataţi cu placebo.

Studiile de prevenţie primară şi secundară au arătat că scăderea LDLc şi VLDLc asociată cu creşterea HDLc scad semnificativ riscul de ATS coronariană. Terapia "agresivă" de scădere accentuată a LDLc şi de creştere a HDLc previne progresia şi induce regresia îngustării arterelor coronare, aspecte dovedite prin angiografie coronariană cantitativă (13). Studiile epidemiologice de prevenţie primară (WHO Cooperative Trial, 1978; 1984; Helsinki Heart Study, 1987, 1991) şi secundară (The Coronary Drug Project, 1975), care au utilizat fibraţi, au demonstrat reducerea numărului de evenimente acute cardiovasculare, coronariene şi necoronariene, la pacienţii hipercolesterolemici fără ATS coronariană, scăderea numărului complicaţiilor şi a evenimentelor coronariene acute, precum şi a accidentelor vasculare cerebrale la pacienţii cu ATS coronariană. Deoarece nivelul crescut al colesterolului, LDLc şi TG la aceşti pacienţi determină un risc crescut de evenimente acute vasculare (indiferent de localizare) este unanim acceptată ideea de a scădea nivelul parametrilor amintiţi la valorile care au fost deja menţionate.

Atenţia este îndreptată, în sindroamele dislipidemice, asupra evoluţiei valorilor colesterolului total (CT), LDLc, HDLc şi TG. Scăderea CT şi LDLc determină o importantă reducere a incidenţei aterosclerozei coronariene. Dar o serie de rezultate recente sugerează că şi modificările valorice ale HDLc şi TG se corelează cu reducerea incidenţei bolii coronariene aterosclerotice (14).

Strategia terapeutică în sindroamele dislipidemice a fost centrată, până nu de mult, pe scăderea nivelului LDLc seric. Recent s-a constatat că şi o serie de alţi parametri ca HDLc, CT şi TG au un risc important de a determina cardiopatie ischemică. Din aceste motive activitatea preventivă şi terapeutică actuală în ATS este îndreptată spre realizarea unor niveluri optime ale tuturor acestor parametri cu scopul de a micşora riscul de cardiopatie ischemică.

Cercetările actuale au arătat că şi fibraţii scad numărul evenimentelor coronariene acute la pacienţii hipercolesterolemici fără ATS coronariană, reduc complicaţiile la cei care au această afecţiune şi micşorează numărul evenimentelor coronariene şi al accidentelor vasculare cerebrale la bolnavii care au avut infarct miocardic. Acest fapt se datorează scăderii valorilor CT seric, TG serice şi LDLc şi creşterii valorilor HDLc, având loc ameliorarea echilibrului metabolic lipidic. Recomandarea tipului de substanţă hipolipemiantă în schema terapeutică şi intensitatea terapiei hipolipemiante se face în funcţie de numărul şi intensitatea factorilor de risc.

Diversele substanţe medicamentoase au efecte diferite asupra evoluţiei profilului lipidic. Astfel statinele şi-au dovedit utilitatea în scăderea efectivă a CT, LDLc şi mai puţin în reducerea nivelului TG, determinând o creştere, de obicei de mică amploare, a HDLc sau neînfluenţându-l.

Fibraţii sunt mai importanţi în scăderea nivelului TG serice, creşterea nivelului HDLc dar au un efect mai mic de reducere a valorilor LDLc.

Din aceste motive apecierea eficienţei tratamentului cu diverse medicamente hipolipemiante poate fi apreciată mai bine prin determinarea raportului CT/HDLc, LDLc/HDLc şi respectiv TG/HDLc. Un rol important în determinismul ATS îl are şi dimensiunea particulei de LDLc. Dar această dimensiune poate fi influenţată, într-un anumit grad, de concentraţia serică a TG şi de raportul TG/HDLc. Din acest motiv raportul CT/LDLc pare a fi cel mai bun indicator al riscului unor evenimente acute ischemice ulterioare, chiar mai important decât dozarea separată a celorlalţi parametri lipidici. Acest fapt a fost demonstrat de The Framingham Heart Study din care a reieşit că acele persoane care au avut un colesterol total normal sau scăzut dar care prezentau şi valori mici ale HDLc, având deci un raport CT/HDLc > 5, au avut un risc mai mare de evenimente coronariene acute decât acele persoane care au avut crescute şi CT şi HDLc dar care aveau raportul CT/HDLc < 4. The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Study (Grover et al., 1994, citaţi de (14)) a demonstrat că raportul CT/HDLc este cel mai bun factor predictor al evenimentelor acute coronariene ulterioare.

Un raport CT/HDLc < 4 este un factor predictor evolutiv favorabil din punctul de vedere al unor evenimente acute ischemice viitoare. În schimb, cu cât valoarea CT/HDLc este > 5 cu atât creşte riscul unor posibile evenimente ischemice acute. Un raport CT/HDLc cuprins între 4 şi 5 denotă un risc intermediar celor două valori, fiind situat în aşa numita "zonă gri" a unor posibile evenimente ischemice acute.

Un raport crescut CT/HDLc (sau LDLc/HDLc crescut) asociat cu niveluri crescute ale TG peste 200 mg/dl măreşte posibilitatea unor evenimente acute viitoare cardiovasculare de aproximativ 5 ori (The Helsinki Heart & Procam Studies, The Quebec Cardiovascular Study, citate de (14)). Cea mai plauzibilă explicaţie a acestor constatări o reprezintă faptul că "triada": raport CT/HDLc crescut, LDLc/HDLc crescut şi valoarea TG serice crescute indică predominanţa în plasma sanguină a pacienţilor respectivi a particulelor de LDL mici, dense care au cel mai important efect proaterogen dintre toate tipurile de particule de LDL. Raportul TG/HDLc a început să fie utilizat şi analizat ceva mai recent. Studiile care au urmărit relaţia dintre valoarea TG serice şi riscul de infarct miocardic acut au arătat că raportul TG/HDLc crescut măreşte de 16 ori riscul relativ de ischemie acută coronariană (Gaziano et al., 1997 citaţi de (14)). Practic, creşterea nivelului TG serice asociată cu valori scăzute ale HDLc are un rol predictiv important privind riscul de evenimente acute cardiovasculare.

Tratamentul medicamentos, cu o singură substanţă sau în asociere de medicamente, care scade raportul CT/HDLc, LDLc/HDLc şi TG/HDLc este de real folos în reducerea riscului de accidente acute cardiovasculare, inclusiv a morbidităţii şi mortalităţii determinate de acestea. Statinele reduc mai ales nivelul CT şi LDLc, modificând rapoartele respective în sens favorabil. Fibraţii, care scad mai ales nivelul TG dar şi al CT şi LDLc, crescând şi HDLc, modifică în sens favorabil toate rapoartele amintite.

Dar informaţiile furnizate de către valoarea şi evoluţia sub tratament a rapoartelor CT/HDLc, LDLc/HDLc şi TG/HDLc nu mai sunt valabile în condiţii de hipercolesterolemie sau hipertrigliceridemie extremă. La pacienţii cu hipercolesterolemie familială şi niveluri foarte mari ale LDLc ca şi la cei cu hiperchilomicronemie cu niveluri mari ale TG serice, valoarea rapoartelor amintite nu mai reflectă riscul real de boli cardiovasculare. În aceste cazuri este nevoie de cunoaşterea şi urmărirea sub tratament a valorilor absolute ale parametrilor lipidici. Studiile epidemiologice au arătat rolul HDLc ca marker independent şi invers asociat cu riscul dezvoltării bolii aterosclerotice coronariane. Nivelurile sanguine ale HDLc reflectă atât influenţa factorilor genetici cât şi a factorilor de mediu.

Nivelurile serice scăzute ale HDLc sub 36 mg/dl determină un risc similar la bărbaţii fără ateroscleroză coronariană, indiferent dacă au sau nu valoarea colesterolului total seric sub pragul considerat normal de 200 mg/dl. Helsinki Heart Trial (1987) a arătat că fiecare creştere a HDLc cu 1 mg/dl determină o scădere cu 3% a riscului de ateroscleroză coronariană (15).

MECANISMELE ANTIATEROGENETICE ALE HDLc

Efectul antiaterosclerotic al HDL se datorează mai multor mecanisme: 1) transportului revers al colesterolului (RCT); 2) efectului antioxidant al HDL; 3) clearenceului hidroperoxizilor esterilor de colesterol; 4) efectului asupra tonusului arterial.

Cel mai acceptat mecanism este cel al RCT-ului, definit ca un transport al colesterolului de la ţesuturile extrahepatice (periferice) la ficat, unicul organ capabil să excrete colesterolul pe cale biliară (3,16, 17). Estimarea fracţiei de LDL-colesterol (LDLc) din poolul de colesterol care este captat de ţesuturile periferice a evidenţiat rolul RCT-ului. Astfel, la o persoană cu o masă de 70 kg cu un nivel al LDLc plasmatic de 150 mg/dl şi cu un pool plasmatic al LDL-colesterolului de aproximativ 4,5 g colesterol se produce un transport zilnic de 0,6 g colesterol de la periferie la ficat (14%) pentru a menţine homeostazia colesterolului. Dacă nivelul LDLc plasmatic creşte la 250 mg/dl este necesar să fie transportat la ficat 1 g colesterol zilnic (16). Colesterolul liber din HDL este esterificat de LCAT la esteri de colesterol. Aceştia sunt translocaţi în miezul particulei de HDL permiţând altor molecule de colesterol liber să fie "culese" de pe membranele celulare. HDLc format astfel este livrat ficatului. Aceste fapte au fost demonstrate pe culturi de celule. Atât apoproteinele cât şi fosfolipidele din HDL sunt necesare pentru a optimiza acest proces (16).

BIBLIOGRAFIE

1. Artenie V, Artenie R. *Introducere în metabolismul lipidelor.* Bucureşti: Ed. Matrix Rom, 1999.
2. Cheung MC, Lichtenstein AH, Schaefer EJ. Effects of a diet restricted in saturated fatty acids and cholesterol on the composition of apolipoprotein A I-containing lipoprotein particles in the fasting and fed states. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 911-918.
3. Syvanne M, Ahola M, Lahdenpera S et al. High density lipoprotein subfractions in non-insulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Lipid Res* 1995; 36: 573-582.
4. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823.
5. Keys A (ed.): Coronary Heart Disease in Seven Countries. *Am Heart Assoc Monograph 29. Circulation* 1970; 41 (Suppl. 1): 1.
6. Robertson TL, Kato H, Rhoads GG et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1977; 39: 239.
7. Huttunen JK, Manninen V, Mänttäri M et al. The Helsinki Heart Study: Central findings and clinical implications. *Ann Med* 1991; 23: 155.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301.
9. Hjermann I, Holme I, Leren P. Oslo Study Diet and Antismoking Trial: Results after 102 months. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl. 2A): 7.
10. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: Results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69: 313.
11. *** Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
12. Korhonen T, Savoilanen MJ, Koistinen MJ et al. Association of lipoprotein cholesterol and triglycerides with the severity of coronary artery disease in men and women. *Atherosclerosis* 1996; 127: 213-220.
13. Kashyap M. Cholesterol and atherosclerosis: a contemporary perspective. *Annals of the Academy of Medicine,* Singapore 1997; 26(4): 517-523.
14. Frohlich J. Usefulness of total cholesterol: HDL-C and triglyceride: HDL-C ratios in the prediction of cardiovascular events. Physician Perspective - Viewpoint of a Canadian specialist following *the 48th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology* 1999; New Orleans, Louisiana.
15. Goldbourt V, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 107-113.
16. Stein Y, Stein O, Dabach Y, Hollander G, Ben-Naim M, Halperin G. Anti-atherogenicity of high density lipoprotein. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 503-508.
17. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. The Biosynthesis of Membrane Lipids and Steroids. In: Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (editors). *Biochemistry, fifth edition.* New York, USA: W. H. Freeman and Company, 2002, 715-743.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

IMPLICAŢII DIGESTIVE ALE INFECŢIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENŢEI UMANE

Carmen Ştefănescu[1], Cristina Cijevschi Prelipcean[1], Cătălina Mihai[1], V.L. Drug[1], V. Luca[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
2 Clinica de Boli Infecţioase

DIGESTIVE IMPLICATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION (Abstract): AIDS, still present with severe prognosis at the beginning of the 3rd Millennium, may present gastrointestinal and hepatic involvement. Even they have not a fatal prognosis, in order to improve the quality of life of AIDS patients we need a broad knowledge of and to treat the gastrointestinal and hepatic manifestation of the disease. **Key words**: AIDS, HIV

Într-un mileniu cu realizări remarcabile şi în privinţa bolilor infecţioase (eradicarea variolei, scăderea prevalenţei tuberculozei), o nou maladie a captat atenţia medicilor şi a societăţii. În 1981, Centrul American de Control al Bolilor, pornind de la constatarea creşterii numărului de cazuri de sarcom Kaposi şi de pneumocistoză pulmonară, descrie sindromul de imunodeficienţă dobândită (SIDA) - boală caracterizată prin deficit ireversibil imunitar celular şi umoral. Pe acest fond se dezvoltă un sindrom morbid complex care cuprinde: afectare constituţională, manifestări neurologice, infecţii oportuniste şi neoplazii. Virusul imunodeficienţii umane (HIV) a fost identificat în 1983, iar un an mai târziu s-a descris relaţia de cauzalitate între HIV şi SIDA.

Manifestările digestive ale infecţiei cu HIV interesează tubul digestiv în întregime, nu au consecinţe letale, însă trebuie urmărite şi combătute. Expresia lor clinică este polimorfă cu implicaţii directe asupra calităţii vieţii.

MANIFESTĂRI ORALE ALE INFECŢIEI CU HIV

Examinarea de rutină a unui pacient infectat cu HIV presupune examenul obligator al cavităţii bucale. S-au descris aproximativ 40 de tipuri de leziune bucală (infecţioase, tumorale etc.) a căror asociere cu infecţia HIV este semnificativă (1). Depistarea lor, uşoară prin examen direct, este necesară pentru diagnostic (sindromul Kaposi sau leucoplakia fiind înalt sugestive), stadializarea bolii şi aprecierea prognosticului.

Odinofagia este expresia clinică imediată a leziunilor orale care prin diminuarea consumului alimentar deja precar al acestor pacienţi, determină creştera morbidităţii (1).

A) Leziunile infecţioase ale cavităţii bucale survin precoce în istoria bolii, fiind precipitate de următorii factori: deficitul imun sistemic şi local, bogăţia florei saprofite orale, igiena precară a pacienţilor, de acţiunea factorilor iatrogeni.

Cele mai frecvent întâlnite modificări orale sunt:

1. *Candidoza bucală* este cea mai frecventă manifestare mucoasă la indivizii seropozitivi, traducând un grad important de imunosupresie (nivel al limfocitelor CD4+ sub 300/mm^3). Apariţia sa este un semn de prognostic nefavorabil, precede cu 1-2 ani instalarea SIDA. De menţionat: candidoza bucală nu este specifică infecţiei HIV, instalându-se şi după tratament prelungit cu antibiotice sau corticoizi, la diabetici, marii fumători sau în caz de xerostomie. Pacienţii cu afectare prelungită, evolutivă, recurentă sau rezistenţă la tratament necesită testare HIV.

Cele 4 forme de manifestare în candidoza bucală: pseudomembranoasă, eritematoasă, hiperplastică şi keilita angulară se traduc în plan clinic aproape identic, durerea, adeseori foarte importantă, fiind elementul care leagă aceste forme (2).

Candida albicans este responsabilă de majoritatea candidozelor mucoase. Şi alte levuri pot fi implicate: C. tropicalis, C. glabrata, C. krusei (1). Micozele (aspergiloza, histoplasmoza, cryptococcoza) pot interesa mucoasa bucală, această eventualitate fiind totuşi rar menţionată în literatura de specialitate (2).

2. Particulele virale care determină foarte frecvent leziuni ale mucoasei bucale sunt: *virusul herpes simplex, varicelo-zosterian, virusul Ebstein Barr*. De menţionat că citomegalovirusul (CMV), aflat în topul agenţilor etiologici care determină afectare esofagiană la imunocompromişi, lezează mucoasa bucală numai în condiţiile unei infecţii sistemice sau în situaţii de coinfecţie cu virusul herpes simplex (3).

- *Leucoplakia păroasă orală* este înalt sugestivă; nu este specifică în SIDA fiind descrisă şi la pacienţii cu transplant care urmează tratament imunosupresor, chimioterapie sau în cazul sindromului de limfopenie idiopatică CD4+. Leziunile sunt consecinţa multiplicării virusului Ebstein Barr aflat în stare latentă în epiteliul orofaringian. Aspectul este de plăci verucoase, albe, dispuse în benzi paralele. Clinic: cel mai adesea asimptomatice. Diagnosticul constă în evidenţierea EBV în fragmentele de biopsie prin tehnici de hibridare a ADN-ului dar aceste examene sunt rareori necesare în practica curentă (3).
- *Leziunile herpetice* pot îmbrăca aspectul clasic de vezicule labiale; în stadiile avansate de imusupresie se prezintă sub forma de ulceraţii întinse fără tendinţă de vindecare spontană, frecvent suprainfectate cu stafilococ sau candida (dacă sunt localizate în cavitatea bucală) (4).
- Virusul varicelo-zosterian produce la pacienţii HIV+ leziuni mai profunde, mai întinse, uneori cu caracter *necrotico-hemoragic* (5).
- Mai rar sunt raportate *leziuni intrabucale* plane determinate de papiloma virus (4).

3. Afectarea periodontală (periodontita necrotico-ulcerativă sau eritemul liniar gingival). Au cauză cel mai adesea bacterii aparţinând florei saprofite şi suprainfecţia frecventă cu candida sau virusul herpes simplex. Aceste leziuni hemoragice conferă individului potenţial contagios pentru HIV (1).

B) Încă din anii '80 s-a constatat frecvenţa mare a asocierii infecţiei HIV cu anumite neoplasme (în particular maladia Kaposi şi limfomul non-Hodgkinian). Neoplaziile apar la debutul afecţiunii şi sunt de cele mai multe ori asimptomatice (6).

Maladia Kaposi se prezintă iniţial sub forma unor echimoze palatine sau gingivale superioare care, ulterior, devin papule sau noduli înconjuraţi de un halou gălbui specific. Studii recente au evidenţiat prezenţa la nivelul leziunilor Kaposi a celui de al 8-lea virus herpatic uman (100% din cazuri) (6).

Limfoamele non-Hodgkin sunt caracterizate prin grad înalt de malignitate. Adesea provin din imunoblaşti sau centroblaşti. Nu au un aspect clinic specific fiind necesar examenul anatomopatologic al leziunilor pentru a fi diagnosticate. Virusul Ebstein Barr se pune în evidenţă în 50% din fragmentele de biopsie; cu toate acestea concluzia mai multor trialuri clinice este că leukoplakia nu reprezintă o leziune precanceroasă (7).

Coexistenţa ţesutului tumoral cu particule virale a stârnit vii controverse privind posibilitatea unor agenţi infecţioşi, în condiţii de supresie imunitară severă, ea fiind la originea acestor neoplazii oportuniste (6,7).

C) Alte leziuni orale la pacienţii seropozitivi

1. Agentul etiologic al *ulcerelor aftoase* nu este cunoscut dar se discută rolul stressului, acizilor din alimentaţie cât şi afectarea barierei tisulare în formarea lor. Au caracter extensiv şi recurent (8). Diagnosticul diferenţial se face cu : ulcerele determinate de virusul herpes simplex, de citomegalovirus, ulceraţiile iatrogene (după consum de foscarnet, interferon, zalcitabine sau după radioterapie) precum şi cu şancru sifilitic sau ulcerele fungice (9).

2. *Xerostomia* este consecinţa infiltrării limfocitare a glandelor salivare (limfocite CD8+). Clinic glandele salivare se prezintă tumefiate simetric, de consistenţă moale. Nu s-a evidenţiat prezenţa de microorganisme la nivelul glandelor salivare (9).

MANIFESTĂRI ESOFAGIENE ÎN INFECŢIA CU HIV

Afectarea esofagiană la pacienţii HIV+ este de tip predominant infecţios. Cel mai frecvent implicaţi sunt Candida, Citomegalovirus, Herpes Simplex, Aspergillius (9).

Odinofagia, disfagia, durerea retrosternală sunt manifestări clinice obişnuite în esofagitele infecţioase. Se remit după un tratament specific eficace. Tratamentul pacienţilor cu esofagită presupune administrarea unui tratament antifungic de probă (după excluderea anamnestică a unei esofagite de reflux). În caz de eşec se efectuează endoscopie digestivă superioară şi se prelevă biopsii multiple. Atitudinea ulterioară depinde de agentul etiologic determinat (8).

1. *Candidoza esofagiană* se manifestă prin ulcere esofagiene relativ tipice, care permit diagnosticul la simpla vedere endoscopică a acestora. Cultura fragmentelor de biopsie nu are valoare diagnostică întrucât candida este un microorganism comensal al tubului digestiv, dar este utilă în identificarea speciei (când tratamentul este ineficace) şi realizării antifungogramei. Candidoza esofagiană survine când nivelul limfocitelor CD4+ este sub 150-200/mm^3 (9).

2. *Esofagita determinată de citomegalovirus* apare în 30-40% din cazuri spre deosebire de esofagita candidozică care interesează 50-80% din pacienţii infectaţi HIV. Se localizează mai ales în esofagul distal. Incluziile bazofile intranucleare şi intracitoplasmatice PAS+ ale celulelor endoteliale din corion şi din ţesutul de granulaţie stabilesc diagnosticul. Se mai pot utiliza pentru diagnostic imunomarcajul antigenelor virusului sau tehnici de imunofluorescenţa (se vizualizeză prezenţa virusului indirect prin prezenţa anticorpilor monoclonali antivirus) (10).

3. *Esofagita cu virusul herpes simplex* este de 2-3 ori mai rară faţă de cea cu citomegalovirus (4).

4. În peste o treime din cazurile de esofagită nu s-a evidenţiat un agent infecţios, fiind încadrate *esofagite "idiopatice"*. Ele survin la persoane sever imunocompromise (limfocite CD4+ sub 50/mm^3) (9).

MANIFESTĂRILE GASTRICE ALE PACIENŢILOR HIV+

Infecţiile stomacului sunt rare datorită pH-ului scăzut. Sunt menţionate totuşi în literatură ulceraţii gastrice determinate de CMV sau aspergillus (în stadiile avansate când secreţia gastrică tinde să scadă) (9,10).

MANIFESTĂRI INTESTINALE ALE PACIENŢILOR HIV+

Datele din literatură susţin prezenţa diareei cronice în peste două treimi din pacienţii infectaţi HIV care diminuă semnificativ calitatea vieţii pacientului imunocompromis (11). Mecanismele patogenice nu sunt elucidate. Intervin mecanisme secretorii, de malabsorbţie şi chiar neurovegetative, accelerarea tranzitului direct de către HIV care prin diminuarea motilităţii intestinale favorizează colonizarea intestinului cu bacterii anaerobe ce determină diaree (12).

Enteritele cu citomegalovirus explică aproximativ 15% din sindroamele diareice ale gazdelor imunocompromise. Interesează frecvent ileonul prin apariţia de ulceraţii multiple, uneori cu caracter necrozant. Se consideră că apar la un nivel al limfocitelor CD4+ sub 100/mm^3. Diagnosticul este foarte dificil dar odată stabilit s-a constatat că există o supravieţuire de 35% la 2 ani (9).

În ţările dezvoltate, enteritele bacteriene sunt o cauză obişnuită de diaree la pacienţii HIV+. Sunt implicate specii de Salmonella. Tulpina enteroagregantă de E. coli, infecţie asociată cu o mortalitate semnificativă este responsabilă într-un procent relativ ridicat (20% din cazuri).

Deşi în scădere ca şi prevalenţă, infecţia diseminată de Micobacterium avium complex continuă să rămână o cauză semnificativă de mortalitate şi morbiditate la pacienţii HIV+. Punctul de plecare rămâne necunoscut ; infecţia se asociază adesea cu pneumonie cu Pneumocistis carini şi este mai frecventă la persoanele ce au în istoric un examen endoscopic. Nivelul CD4+ care favorizează infecţia diseminată cu Micobacterium avium complex este sub 100/mm^3 (9,12).

Indiferent de nivelul social, paraziţii pot fi la originea sindromelor diareice ale pacienţilor infectaţi HIV (13). Cryptosporidium este un protozoar care infectează enterocitul producînd diaree la 19% din pacienţi. Diagnosticul constă în evidenţierea (prin tehnici speciale) de ouă de parazit în scaun sau prin vizualizarea la microscop a parazitului în fragmentele de biopsie duodenală. Microsporidiile (Enterocytozoon bieneusi, Septata intestinalis) sunt considerate responsabile de sindrom diareeic în 11% din cazuri, iar statusul de "purtător sănătos" este estimat a fi de 50% (9,13).

Atât cryptosporidiile cât şi microsporidiile afectează gazde în stadiu avansat de boală la care nivelul CD4 este sub 50/mm^3 (12,13). Alţi paraziţi recent incluşi pe lista agenţilor cauzali ai sindromului diareic din SIDA sunt Giardia, Entamoeba histolytica, Strongyloidis strercoralis şi Isospora belli (acesta din urmă rar întâlnit în ţările vestice dar frecvent în zonele tropicale) (13).

MANIFESTĂRI COLONICE ÎN INFECŢIA CU HIV

1. *Infecţii*. Posibilităţile de explorare endoscopică ale colonului fac ca sindromul diareic cu acest punct de plecare să fie mai uşor de diagnosticat.

Colitele determinate de citomegalovirus sunt o cauză relativ frecventă de morbiditate, fiind diagnosticate în peste 14% din pacienţii HIV+ (9). Afectarea colonică poate fi segmentară sau difuză, adesea având caracter necrozant. Scaunele pot fi sanghinolente şi se însoţesc de dureri intense abdominale (8). Un procent important de colite sunt consecinţa infecţiei cu rotavirusuri şi chiar adenovirusuri (mai ales tipul 40 şi 41).

Clostridium difficile, una din cele mai importante cauze nosocomiale de diaree, este descrisă frecvent ca agent etiologic al colitelor pacienţilor HIV+. Episoadele diareice cu C. dificile ulterioare primei manifestări sunt rezultatul fie al reinfecţiei (1/3 din cazuri), fie al recăderilor după episodul iniţial (2/3 din cazuri) (11).

Studiile recente relatează posibila implicare a spirochetelor (Brachyspira alborgi, B. pilosicoli) în sindromele diareice. În aceste cazuri pacienţii relatează diaree minimă însoţită de tenesme rectale şi rectoragii (13).

2. *Etiologiile neinfecţioase* ale sindromului diareic sunt rare şi extrem de dificil de diagnosticat. Atât maladia Kaposi cât şi limfoamele nonhotkiniene intestinale se pot manifesta prin dureri intense abdominale, uneori sindrom ocluziv sau hemoragie digestivă (9).

LEZIUNI ANORECTALE ÎN INFECŢIA CU HIV

Ca şi în cazul cavităţii bucale, descoperirea leziunilor anorectale poate sugera infecţia cu HIV. Prevalenţa acestora variază de la un studiu la altul (între 5% şi 30%) ; interesează selectiv bărbaţii de preferinţă homo şi bisexuali (9).

Ulceraţiile anale sunt cele mai frecvente tipuri de leziune anorectală întâlnită la pacienţii HIV+. Sunt leziuni severe, întinse, confluente şi foarte dureroase (8). Asociază leziuni colonice îmbrăcând aspectul de rectocolite ulcerohemoragice. Etiologia acestor leziuni : virusul citomegalic, virusul herpes simplex (cel mai frecvent), Treponema palidum (atât forma primară - şancru, cât şi forma secundară - sifilidele), Haemophilus ducreye sau Cryptococcus neoformans (9).

Virusul papiloma este agentul etiologic al *Condilomei accuminata*, leziune veneriană frecventă, cu o prevalenţă crescută mai ales în rândul homsexualilor. Clinic se prezintă sub forma unei excrescenţe cu suprafaţă dantelată ("creastă de cocoş"), fermă, friabilă, indoloră. Evoluţia este imprevizibilă marcată de numeroase recidive dar şi de posibilitatea de transformare malignă (12).

Sarcomul Kaposi rectal are aspectul unui nodul violaceu, indolor dacă nu este ulcerat ; poate fi unic dar se pot observa şi leziuni polipoide confluente (6).

Localizarea anală a *limfomului non-Hodgkinian* este rară spre deosebire de cel rectal. A priori se consideră că pacienţii cu LMNH anorectal asociază leziuni subiacente precum fistule, abcese, ulcere cronice (7).

LEZIUNI HEPATICE ÎN INFECŢIA CU HIV

Manifestările hepatice ale pacienţilor infectaţi HIV sunt multiple. Sunt consecinţa interacţiunii HIV cu virusurile hepatitice, alcoolismului, consumului de droguri dar mai ales sunt secundare administrării medicamentelor necesare tratamentului HIV, care au toxicitate hepatică deosebită (8).

Virusul hepatitic C şi HIV. Coinfecţia virus hepatitic C (VHC) - HIV este obişnuită probabil datorită căilor comune de transmitere. Dacă în populaţia generală se apreciază o prevalenţă a infecţiei cu VHC de 3%, în rândul populaţiei HIV+ aceasta creşte până la 40%. Trebuie menţionată variaţia foarte ridicată în cadrul grupelor cu risc. De exemplu la pacienţii care îşi administrează droguri intravenos prevalenţa infecţiei cu VHC este estimată la 50-90% (14). Se consideră că în 20-30 % din cazuri, boala hepatică indusă de VHC evoluează către leziuni ireversibile de ciroză. În cazul coinfecţiei cu HIV studiile clinice au raportat o progresie spre fibroză hepatică mai rapidă şi mai întinsă. Factorii favorizanţi pentru această evoluţie sunt : consumul de alcool, nivelul redus al limfocitelor CD4+ şi durata lungă de infecţie cu VHC (14,15). Impactul VHC asupra evoluţiei infecţiei cu HIV constă într-o progresie mai rapidă către SIDA (15).

Virusul hepatitic B şi HIV. Majoritatea (70-90%) pacienţilor HIV+ prezintă "semne" ale infecţiei trecute sau active cu virusul hepatitic B. Prevalenţa infecţiei cu virus hepatitic B (VHB) la aceştia este de 1,9-9% (16). Există studii care susţin că anticorpii anti-HBc sunt mai frecvenţi la homosexualii HIV+ dacît la cei seronegativi (72% versus 31%). Concluziile privind rolul infecţiei cu VHB în istoria naturală a bolii HIV sunt controversate. Unele susţin creşterea ratei de progresie către SIDA în timp ce altele care nu menţionează modificări semnificative ale supravieţuirii (8,16). Totuşi VHB se corelează cu un risc mai mare de infecţie cu HIV la grupe selectate de pacienţi. Pin contrast, infecţia cu HIV determină scăderea hepatocitolizei în hepatitele virale B, diminuarea clearance-ului seric al Ag HBe şi a ADN-ului seric precum şi nivele crescute ale ADN VHB seric (16).

Infecţiile oportuniste. Infecţiile oportuniste, cel mai adesea cu citomegalovirus sau micobacterii, interasează ficatul în contextul unei afectări diseminate. De aceea, aceste hepatite caracterizate prin colestază febrilă asociată cu citoliză moderată trec adesea neobservate (17). S-au descris şi cazuri izolate de atingere hepatică de către bacilul Koch (forme difuze sau localizate - abces), virusuri herpetice, virusul Ebstein Barr.Şi micozele pot interesa ficatul în asociere cu alte localizări viscerale (8,17). Terapia profilactică a pneumoniei cu Pneumocistis carini a crescut incidenţa cazurilor de pneumocistoză extrapulmonară (în particular hepatică).

Tumorile maligne. Ca şi infecţiile oportuniste, tumorile maligne hepatice asociază localizări pluriviscerale.

Maladia Kaposi hepatică este un diagnostic necroptic fiind asimptomatică. 25% din pacienţii cu afectare tumorală cutanată prezintă şi leziuni hepatice (6).

LMNH hepatic este o localizare secundară raportată la circa 25% din pacienţii HIV+. Afectarea hepatică este de tip difuz şi se traduce în plan biologic printr-o creştere a fosfatazei alcaline, a gama-glutamil transpeptidazei şi a lactic-dehidrogenazei (7).

Într-un procent relativ mare de cazuri nu s-a evidenţiat nici o cauză pentru leziunile hepatice (reprezentate histologic de steatoză, hiperplazie a celulelor Kupffer, endotelioză a venelor centrolobulare, dilataţii sinusoidale) sugerîndu-se posibilitatea acţiunii directe a HIV asupra populaţiei celulare ce exprimă receptori pentru CD4+. Punctul slab al acestei teorii este reprezentat de faptul că celulele hepatice, deşi nu au receptori pentru limfocitele CD4+, pot fi infectate cu HIV (8).

CĂILE BILIARE, PANCREASUL ŞI SIDA

Căile biliare

Complicând stadiile terminale ale bolii şi fără a influenţa istoria sa naturală, manifestările biliare din SIDA au fost multă vreme ignorate de clinicieni fiind descrise doar la examenul necroptic. Apariţia lor într-un context clinic bogat (pacient febril, cu dureri abdominale, diaree, stare generală gravă) şi având semne şterse (icterul lipseşte la pacienţii cu SIDA !) diagnosticul infecţiilor biliare este stabilit adesea după examenul echografic. Colangiografia endoscopică retrogradă permite atât tranşarea diagnosticului dar mai ales efectuarea unor manevre terapeutice (de exemplu sfincterotomie) (8).

Agentul etiologic este Criptosporidium în jumătate din cazui, în 30% microsporidiile sunt răspunzătoare de manifestări. Infecţia cu CMV apare în 20% din cazuri. Asocierea acestor trei germeni este frecventă fiind raportată la un sfert din populaţia interesată (8,9).

Similar altor segmente ale tractului digestiv, şi căile biliare pot fi infiltrate tumoral (sarcom Kaposi sau limfom malign non-Hodgkinian). Sunt descrise în literatură patru cazuri de sarcom Kaposi al ampulei Vater (6,7).

Leziunile pancreatice

Examinarea postmortem de rutină a pacienţilor HIV+ a demonstrat *cointeresare pancreatică în 50% din cazuri*. Aceasta poate îmbrăca patru forme de manifestare : pancreatita acută infecţioasă, pancreatita acută medicamentoasă, tumorile pancreatice şi pancreatita din cadrul colangitei necrozante din SIDA (8).

Pancreatita acută infecţioasă este un diagnostic eminamente necroptic datorită manifestărilor clinice puţin sugestive pentru diagnostic (cuprinse într-un tablou terminal grav), dar şi prin faptul că apare în etapele avansate ale bolii, când rezerva de limfocite CD4+ este sub 50/mm^3 (8). Pancreatitele acute sunt rareori cauze de deces prin ele însele şi nu modifică prognosticul afecţiunii. Etiologia acestora este variată : toxoplasmoza, micobacteriile, citomegalovirus, Pneumocistis carini etc. Biologic se remarcă creşterea amilazemiei şi a lipazei serice şi hipocalcemie. Comparativ cu pancreatitele infecţioase, cele de origine *iatrogenă* nu au evoluţie infaustă dar sunt şi rar întâlnite în practica clinică. Apar după consumul de clotrimazol, pentamidină iv sau aerosoli şi dezoxinozină (17). Aceste medicamente determină alături de afectare pancreatică, hepatite medicamentoase, insuficienţă renală acută, hipertrigliceridemie şi hipoglicemie (8).

Tumorile pancreatice pot evolua asimptomatic sau pot determina pancreatită acută, icter colestatic sau chiar hipoglicemie (în caz de infiltrare difuză, totală a ţesutului pancreatic) (8).

Fără consecinţe clinice este şi *pancreatita care acompaniază colangita sclerozantă din SIDA*, entitate relativ frecventă, mai ales dacă se are în vedere că în colangita primitivă leziunile pancreatice sunt excepţionale (8).

TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR DIGESTIVE ASOCIATE INFECŢIEI CU HIV

Terapia antiretrovirală a influenţat în mod deosebit evoluţia infecţiei cu HIV. A transformat o boală fatală într-o condiţie cronică şi aparent stabilă (18). Chiar în condiţiile unui tratament relativ eficace, utilizarea acestuia este condiţionată de factori precum efectele secundare, interacţiunea intermedicamentoasă şi selecţia tulpinilor virale rezistente la tratament (19).

În prezent sunt patru clase majore de terapie antiretrovirală: inhibitorii de reverstranscriptază nucleozidici (Zidovudine, Lamivudine, Abacavir, Tenofovir), nonnucleozidici (Nevirapine, Delavirdine, Efavirenz), proteazoinhibitorii (Lapinavir, Amprenavir, Ritonavir) şi inhibitorii de fuziune (Enfuvirtide). Tratamentul antiretroviral are rol profilactic pentru infecţiile oportuniste ce pot apare în cursul maladiei HIV (18).

Alături de terapia antivirală, fiecare manifestare ce complică evoluţia bolii beneficiază de tratament specific.

Tratamentul antiviral

Infecţiile tubului digestiv cu Citomegalovirus beneficiază de tratament per os cu Valganciclovir 900mg/zi, ester care are în sînge concentraţii similare administrării de 5 mg/kgc de ganciclovir (10,20).

Aciclovirul, analog al deoxitimidinei aciclice, rămâne drogul de elecţie în infecţiile cu virus herpes simplex la pacienţii HIV+. Acţionează prin inhibarea ADN-polimerazei. Se poate administra şi per os dar este recomandată administrarea intravenoasă în doze de 15 mg/kgc/zi. Alte medicamente de ultimă generaţie în tratamentul infecţiei cu HVS sunt valaciclovirul (pro-drog al aciclovirului) şi famciclovirul (20).

Virusul varicelozosterian şi virusul Ebstein Barr beneficiază de aceeşi agenţi terapeutici ca şi VHS însă în doze mai mari (aciclovirul se administrează în piv în doză de 10 mg/kgc la fiecare 8 ore) (18).

Tratamentul antiretroviral are drept efect secundar important hepatotoxicitatea iar coinfecţia cu HVC potenţează acest efect (19). Riscul este mai mare dacă la iniţierea tratamentului există grad important de hepatocitoliză şi dacă este prezentă tripla infecţie (HIV, VHC, VHB) (18). Pacienţii cu boală HIV controlată, leziuni hepatice compensate şi examen anatomopatologic de hepatită cronică virală trebuie evaluaţi în vederea tratamentului virulicid. Terapia se iniţiază doar la pacienţii la care nu există semne de infecţii oportuniste şi care au deja iniţiată terapia antiretrovirală. Factorii predictivi pentru un răspuns la tratament sunt: nivelul crescut al limfocitelor CD4+, viremie HVC scăzută şi infecţie cu genotipul 3a. Se administrează schema standard ce asociază interferon şi ribavirină (21). Răspunsul susţinut la tratament este acelaşi atât pentru pacienţii seropozitivi cât şi pentru cei seronegativi (40%). Există temeri privind un potenţial antagonism între ribavirină şi analogii nucleozidici pirimidinici. Tratamentul necesită o supraveghere strictă. Rolul terapiei cu interferon pegylat la pacienţii HIV+ este în curs de evaluare datele preliminare sugerând un răspuns mai bun comparativ cu interferonul standard (21).

Există puţine studii cu privire la răspunsul la tratamentul cu interferon al pacienţilor HIV+ şi coinfecţie cu VHB (22). Concluzia acestora este: interferonul poate fi eficace la aceşti pacienţi dar rezultate mai bune se obţin după administrarea de analogi nucleozidici (22). Lamivudina inhibă activitatea polimerazică a reverstranscriptazelor atât din particola HIV cât şi VHB. La populaţia HIV şi VHB+ s-a remarcat o dezvoltare a rezistenţei la lamivudină, situaţie în care se poate apela la Adenofovir, drog recent aprobat de FDA. Doza este de 10 mg/zi (22).

Tratamentul antimicotic

Alături de fluconazol, itraconazol sau ketoconazol se utilizează cu rezultate foarte bune un nou medicament din aceeaşi clasă: voriconazolul. Este bine tolerat, eficace, menţionându-se ca efect secundar doar tulburări vizuale tranzitorii. Se administrează în doze de 200 mg x2/zi timp de 2-6 săptămâni (23). Mai interesantă este poate descoperirea unei noi clase de antifungice cu mecanism de acţiune diferit de cel al azolilor (clasa echinocandin B). Caspofundinul, primul reprezentant al acestei clase, are eficacitate similară amfotericinei B în candidoza esofagiană şi determină reacţii adverse minime (febră, flebite, rash, hipoalbuminemie, creşterea transaminazelor). Doza este de 70 mg/zi (24).

Ghidurile de practică recente recomandă ca tratamentul candidozei bucale să continue 2-3 zile după dispariţia semnelor clinice şi să se administreze tratament profilactic al pneumoniei cu Pneumocystis carrini la toţi pacienţii cu istoric de candidoză bucală indiferent de nivelul limfocitelor CD4+ (23,24).

Tratamentul antiparazitar

În infecţiile cu microsporidii se administrează Albendazol (400 mg/zi) în cură prelungită deoarece recăderile sunt frecvente. Tratamentul îndelungat poate produce la pacienţii cu SIDA colită pseudomembranoasă (C. parvum), impunându-se urmărirea pacienţilor aflaţi sub acest tratament. E. bieneusi este rezistentă la acţiunea albendazolului, în acest caz recomandându-se administrarea de thalidomidă 100 mg/zi (13). Criptosporidiile sunt sensibile la administrarea de macrolide (azitromicină, claritromicină, roxitromicină) dar şi la administrarea de paromomicină (aminoglicozid neabsorbabil) în doze cuprinse între 1500 şi 2000 mg/zi. Alfa1 antitripsina se asociază paromomicinei în caz de infecţie cu C. parvum (13).

Tratamentul antibacterian

Este adresat agentului etiologic în fucţie de sensibilitatea testată in vitro. O menţiune particulară trebuie făcută în legătură cu micobacteriile care răspund la administrarea de claritromicină 500-2000 mg x 2/zi (9,20).

Tratamentul antitumoral

În sarcomul Kaposi cu mai putin de 10 leziuni şi simptomatologie minimă se recomandă măsuri locale de tratament. Acestea constau în radioterapie locală, chimioterapie citotoxică intralezională (vincristină 0,2 mg/ml) sau crioterapie. Tratamentul sistemic al maladiei Kaposi presupune administrarea de alfa interferon (sau asociere alfa şi beta interferon) sau chimioterapie citotoxică generală (fie monoterapie - Eposide, Bleomicină, Dxorubicină, Paclitaxel; fie polichimioterapie - cel mai adesea se asociază doxorubicină + bleomicină + vincristină) (6).

Limfomul non-Hodgkinian răspunde în mică măsură la terapia citotoxică, administrâdu-se scheme standard sau scheme precum mBACOD - trialul ACTG142 - (metotrexat, bleomicină, doxorubicină, ciclofosfamidă, vincristină, dexametazonă). Răspunsul conform rezultatelor acestui studiu este în aproape jumătate din cazuri. Supravieţuirea medie este similară ca în cazul administrării schemelor standard (5,6 luni) însă toxicitatea hematologică a fost semnificativ mai mică (7).

BIBLIOGRAFIE

1. Diz Dios P, Otero I, Iglesis I, Martinez C. Changes in orofaryngeal colonization and infection by Candida albicans in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2001 ; 11 : 14-17.
2. Schorling SR, Kortinga HC, Froschb M, Muhlschlegel FA. Oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Crit Rev Microbiol* 2000 ; 26 (1) : 59-68.
3. Olmos M, Sanchez Basso A, Battaglia M et al. Esophageal strictures complicating cytomegalovirus ulcers in patients with AIDS. *Endoscopy* 2001, 33 : 822.
4. Stewart JA, Reef SE, Pellett PE et al. Herpes virus infection in person infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1995 ; 21 (Suppl 1) : S114-S120.
5. Whitlei RJ, Gnann JW. Editorial response : Herpes zoster in person with human immunodeficiency virus infection-an ever expanding spectrum of disease. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 989-990.
6. Miles SA. Pathogenesis of AIDS-related Kaposi'sarcoma. Evidence of a viral etiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996 : 10 : 1011-1021.
7. Herndier BG, Kaplant LD, McGrath MS. Pathogenesis of AIDS lymphoma. *AIDS* 1994 ; 8 : 1025-1049.
8. Lorentz KA, Shapiro MF, Asch SM et al. Associations of symptoms and health-related quality of life : findindings from a natural study of persons with HIV infection. *Ann Intern Med* 2001 ; 15 : 639-670.
9. Baden LR, Maguire JH. Gastrointestinal infection in the imunocompromised host. *Infect Dis North Am* 2001 ; 5 : 854-860.
10. Wilcox CM, Diehl DL, Cello JP, Margaretten W, Jacobson MA. Cytomegalovirus esophagitis in patients with AIDS. A clinical, endocopic and pathologic correlation. *Am Intern Med* 1990 ; 15 ; 113 (8) : 589-593.
11. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infection in persons infected with human immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 (Suppl 1) : S84-S93.
12. Cohen J, West AB, Bini EJ. Infectious diarrhea in human immunodeficiency virus. *Gastroenterol Clin Noth Am* 2001 ; 30 : 637-664.
13. Waywa D, Kongkriengdaj S, Chaidatch S et al. Protozoar enteric infection in AIDS related diarrhea in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001 ; 32 (Suppl 2) : 151-155.
14. Romeo R, Rumi MG, Donato MF et al. Hepatitis C is more severe in drug users with human immunodeficiency virus infection. *J Viral Hepat* 2000 ; 7 (4) : 297-301.
15. Di Martino V, Esteban JI, Tainturier MH et al. Impact of HIV Coinfection on the Long-Term Follow-Up of HVC-Related Cirrhosis. *Hepatol* 2000 ; 32 : A203.
16. Gatanaga H, Yasuoka A, KiKuchi Y, Tachikawa N, Oka S. Influence of prior HIV-1 infection on the development of chronic hepatitis B infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 ; 19 (3) : 237-239.
17. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infection in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). *MMWR* 1999 ; 48 (RR-10) : 1-59, 61-66.
18. *** Dosier du Centre National d'Information sur le Medicament Hospitalier. *Antiretroviraux dans le SIDA* 1996 ; 27 : 11-206.
19. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000 ; 283 (1) : 74-84.

20. Fantry L. Gastrointestinal infection in the immunocompromised host. *Curr Op Gastroenterol* 2003 ; 19 : 37-41.
21. Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M et al. Chronic hepatitis C in HIV infection : feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirine. *AIDS* 2001 ; 15 (14) : 74-80.
22. Khalili MPR. Interferon Therapy of Hepatitis B. *Clinics in Liver Disease* 1999 ; 3 : 363-387.
23. Ally R, Schurmann D, Kreisel W et al. A randomiyed, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazol and fluconazole in the treatement of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 1447-1454.
24. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E. A randomized double-blind study of capsofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 1529-1535.

NOUTĂŢI

ASPIRINA ŞI CANCERUL DE COLON

Studii experimentale efectuate pe animale de laborator şi studii observaţionale umane au sugerat că utilizarea regulată a Aspirinii poate descreşte riscul de adenoame colorectale, recunoscute ca stări precanceroase. Un recent studiu randomizat, dublu orb, efectuat de un grup de cercetători americani a determinat incidenţa adenomatozei colorectale la pacienţii care urmau un tratament cronic cu aspirină. Studiul a inclus 635 pacienţi cu predispoziţie spre cancer colorectal cărora li s-a administrat aspirină (325mg/zi) sau placebo, determinându-se colonoscopic numărul pacienţilor ce dezvoltă adenoame colorectale, sau adenoame recurente. Riscul relativ a fost calculat prin ajustare în funcţie de sex, vârstă, stadiul neoplaziei, numărul examinărilor colonoscopice şi momentul primei examinări. Rezultatele remarcă prezenţa adenomatozei în 17% din pacienţii trataţi cu Aspirină în comparaţie cu lotul tratat placebo în care incidenţa a fost de 27%, concluzionându-se că terapia cronică cu Aspirină este asociată cu scăderea semnificativă a incidenţei cancerului colorectal la pacienţi predispuşi spre aceasta malignitate (Sandler RS, Halabin S, Baron JA, Budinger S et all. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003 ; 348, 10 : 883-890).

Magda Buhuş

NOI DERIVAŢI PIRIMIDINICI CU ACTIVITATE ANTIVIRALĂ

Derivaţii cu structură purinică sunt ţinte deosebit de atractive prin activitatea lor antivirală şi antitumorală. Printre acestea Adefovir (PMEA) este deosebit de eficient împotriva AND-virusurilor şi retrovirusurilor, iar derivatul său ester (adefovir dipivoxil) se află în fază finală de studiu clinic în terapia hepatitei B. Totodată Adefovir a dovedit şi o pronunţată activitate citostatică. Un alt derivat purinic, Tenofovir (PMPA), este un promiţător medicament anti HIV, pro-prog-ul său Viread fiind deja aprobat pentru tratamentul bolii SIDA. Utilzând ca model structural cele două medicamente au fost sintetizaţi congeneri 2,6-diamino-purinici care au dovedit interesante proprietăţi biologice. Derivatul 9-§2-(fosfonometoxi)-propilţ al Adefovirului prezintă pe lângă proprietăţile de inhibare a AND-virusurilor şi retrovirusurilor şi proprietăţi antitumorale selective. Nucleosidele aciclice fosfonate ale Adefovirului şi Tenofovirului induc producerea NO in macrofage, stimulează secreţia de citokine *in vitro* şi manifestă activitate antiartritică (Holy A, Votruba I, Masojidkova M et all. 6-§2-(phosphonomethoxy)alkoxyţ-pirimidinea with antiviral activity. *J Med Chem* 2002 ; 45 : 1918-1929).

Lenuţa Profire

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

METASTAZELE HEPATICE CU PUNCT DE PLECARE NECUNOSCUT

V.L. Drug[1], Ingrid Popa[1], Cristina Cijevschi[1], L. Miron[2], Dana Mitrică[1], C. Stanciu[1]
Universitatea de Medicina si Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie
2 Clinica de Oncologie şi Radioterapie

LIVER METASTASES WITH UNKNOWN PRIMARY SITE. (Abstract): Patients with unknown primary site cancer represents 5% to 10% of all neoplasia patients. Liver is a favourite site for gastrointestinal tumors, but not only. The adenocarcinomas represents 60% of patients from this group. A detailed physical examination, extensive laboratory and imaging procedures are necessary to locate the primary tumor. However, liver biopsy could be essential for histological diagnosis and important to identify the tumors who may benefit from specific and effective therapy (breast cancer, prostate cancer, ovarian cancer and small-cell carcinoma of the lung). Systemic chemotherapy represents the most frequently treatment, but only patients with good performance status and without co-morbidities may benefit. "Best supporting care" may be the optimal treatment for most patients, majority with poor performance status at the time of diagnosis. **Key words**: LIVER, METASTASES, CANCER

Metastazele hepatice cu punct de plecare necunoscut reprezintă o problemă de diagnostic relativ frecvent întâlnită în clinică. Evidenţierea tumorii primare pune adeseori probleme dificile, necesitând investigaţii laborioase, multiple şi uneori invazive.

Diagnosticul de metastaze de origine necunoscută se stabileşte atunci când tumora primară nu poate fi detectată prin examen clinic şi imagistic complet. Neoplasmele cu situs necunoscut reprezintă 5%-10% din totalul tumorilor maligne (1), iar carcinoamele metastatice cu punct de plecare neprecizat reprezintă 3%-5% din tumorile solide (2). Metastazele de adenocarcinoame constituie tipul histologic dominant (60%), urmat de carcinoamele nediferenţiate (30%), epidermoide (5%) şi tumorile neuroendocrine (5%). Evidenţierea tumorii primare este dificilă, localizarea primară putând fi detectată doar la 15%-20% din bolnavi, iar autopsia va evidenţia situsul primar în 70%-80% din cazuri (1). Vârsta medie de diagnosticare este 60 de ani, iar bărbaţii sunt mai frecvent afectaţi (2,3).

La autopsie, tumorile primare sunt localizate mai frecvent la nivel pulmonar, pancreatic, gastric, colonic, ovarian şi renal. Sunt rare localizările primitive tiroidiene, mamare şi prostatice (1). Metastazele hepatice ale adenocarcinoamelor cu origine necunoscută sunt mai frecvente decât orice alt tip histologic şi decât tumorile hepatice primitive (2). Deşi sunt rare, metastazele hepatice ale tumorilor neuroendocrine prezintă câteva particularităţi: se pot asocia cu manifestări diverse determinate de o secreţie endocrină excesivă, adesea tumorile sunt hipervascularizate, majoritatea au o evoluţie lentă în timp, iar aspectul histologic permite în cele mai multe cazuri diferenţierea lor de restul tipurilor histologice. Diseminările secundare hepatice ale melanoamelor se pot dezvolta după ani de zile de la exereza tumorii primare (cel mai frecvent localizată la nivel coroidian). Examenul anatomo-patologic oferă aspecte caracteristice melanoamelor (4).

Ficatul este unic prin vascularizaţia dublă asigurată de vena portă şi artera hepatică. Aproximativ 20% din volumul sanguin care irigă ficatul provine din artera hepatică şi 80% din vena portă. Pentru cele mai multe tumori primare abdominale, ficatul reprezintă primul situs de diseminare secundară pe cale hematogenă. Majoritatea metastazelor hepatice sunt vascularizate de artera hepatică. Metastazele cu diametru de până la 1,5 cm prezintă un suport vascular distinct asigurat prin vena portă. In majoritatea cazurilor diseminările secundare hepatice sunt multiple, interesând cu predilecţie lobul drep (5).

Extrema heterogenitate clinică, histologică şi de evoluţie a bolii face ca evaluarea sistematică a pacienţilor cu metastaze cu punct de plecare necunoscut să fie destul de anevoioasă şi să impună o atenţie deosebită din partea examinatorului. Istoria naturală a cancerelor metastatice cu punct de plecare neprecizat rămâne o enigmă. Unele tumori posedă un fenotip metastatic (1). Tumorile primitive se caracterizează prin dimensiuni mici, au o rată de proliferare locală foarte redusă sau chiar involuează în timp, dar prezintă un ridicat potenţial metastatic încă din stadiile iniţiale ale proliferării maligne. Alteori tumorile primare au fost îndepărtate cu ani în urmă înaintea apariţiei metastazelor (6).

DIAGNOSTICUL CLINIC

Mai puţin de 60% din persoanele cu metastaze hepatice sunt simptomatice (2). Cel mai adesea pacienţii acuză hepatalgii sau chiar dureri abdominale difuze asociate sau nu cu astenie, inapetenţă, scădere ponderală, icter sclero-tegumentar (7). Unii bolnavi sunt descoperiţi întâmplător în urma unui examen clinic sau imagistic. Interogatoriul trebuie să surprindă antecedente heredo-colaterale sau personale care ne-ar putea orienta în diagnosticul clinic. Antecedente familiale de cancer ovarian, colonic sau mamar impun considerarea acestor localizări ca potenţiale surse ale metastazelor (8).

În practică, examenul clinic ocupă un loc esenţial în examinarea bolnavilor. Uneori, el poate orienta spre localizarea tumorii primare şi a prezenţei altor situsuri de diseminare sau poate motiva realizarea anumitor investigaţii complementare. Examenul fizic trebuie să fie atent, riguros, la nevoie repetat şi să includă obligatoriu tuşeul rectal şi vaginal, examenul glandei mamare (la femei) şi a lanţurilor ganglionare superficiale (2). Într-un număr important de cazuri, ficatul nu este mărit, mai ales dacă metastazele sunt mici sau dacă este o metastază unică şi localizată central. Ficatul este ferm, neregulat, dureros în cazurile în care metastazele cresc rapid. Icterul este rareori prezent şi este determinat de compresia căilor biliare. La majoritatea bolnavilor nu se înregistrează semne de hipertensiune portală, acestea putând apărea doar în compresia venei porte (9).

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC

Deşi nu există un consens unanim al bilanţului imagistic majoritatea specialiştilor optează pentru coroborarea rezultatelor echografiei abdominale cu CT toraco-abdomino-pelvin sau RMN; la femei se poate asocia mamografia şi echografia endovaginală. Doar în cazul unei suspiciuni clinice se recomandă efectuarea unui examen endoscopic digestiv. De rutină, la un astfel de pacient se efectuează şi o radiografie pulmonară.

Echografia abdominală detectează metastazele hepatice mai mari de 1 cm, cu o sensibilitate de peste 85% (9). Aspectul echografic al metastazelor hepatice este extrem de variat, ele pot apărea ca nişte imagini hipoechogene, pseudochistice, hiperechogene sau având o structură mixtă

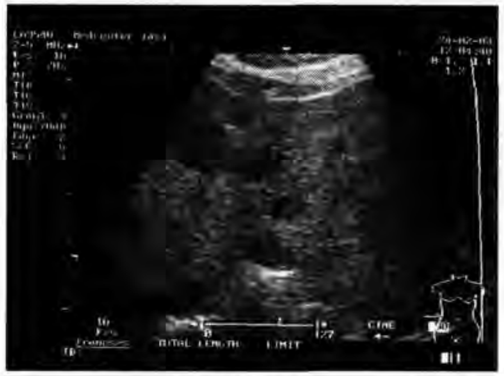


Fig. 1.

(fig. 1). Masele hipoechogene tind să fie hipovascularizate. De obicei, leziunile hiperechogene sunt hipervascularizate, incluzând metastazele hepatice ale carcinomului renal, mamar sau tumori cu celule în inel cu pecete. Chiştii simpli hepatici, în mod obişnuit nu se confundă cu metastazele chistice, deoarece acestea frecvent conţin septări, bride, noduli interni sau pereţi groşi. Metastazele unui carcinom scuamos sau ale unui sarcom pot îmbraca un aspect chistic, însă orice tumoră poate prezenta metastaze chistice, în particular după tratament (5). După chimioterapie, metastazele hepatice pot regresa, se pot necroza central sau calcifica (10). Metastazele necrozate central au aspect de „semn de tras la ţintă" sau „ochi de bou" (5). Aspectul în „cocardă" se traduce echografic printr-o plajă izo/hiperechogenă înconjurată de un halou hipoechogen, aproape patognomonic pentru malignitate (10). Rareori se pot decela calcificări tumorale, de obicei când localizarea primară este la nivel colonic, ovarian, pancreatic sau tiroidian (5). Compresia căilor biliare intrahepatice poate antrena dilatarea segmentară sau sectorială a acestora (4). Echografia Doppler color aduce date nu numai privind numărul, localizarea, mărimea metastazelor, ci şi informaţii privind vascularizaţia intratumorală şi invazia vasculară. Studii recente sugerează că fluxul sanguin în artera hepatică este crescut la pacienţii cu metastaze hepatice. Raportul indexul flux arterial hepatic/flux venă portă este crescut (5). Echografia hepatică intraoperatorie poate detecta diseminări cu dimensiuni chiar mai mici de 1 cm şi poate modifica strategia terapeutică în aproximativ 19% din cazuri. In astfel de cazuri echografia intraoperatorie a demonstrat o mai mare sensibilitate decât CT preoperator (7). Deşi nu se poate face o corelaţie între aspectul echografic al metastazelor şi sediul tumorii maligne primare, datele de specialitate înclină să considere metastazele hiperreflectogene adesea secundare unui cancer de tub digestiv (mai ales de colon), iar metastazele hipoechogene pot sugera la femei un neoplasm mamar. Deşi sensibilitatea echografiei în diagnosticul formaţiunilor circumscrise este foarte bună (90%-95%), specificitatea ei este mai redusă. Utilitatea metodei este crescută prin realizarea biopsiei echo-ghidate cu ac fin (ace cu diametru exterior sub 1,0 mm) (11), iar utilizarea echografiei abdominale în asociere cu agenţi de contrast (parenteral) permite creşterea sensibilităţii metodei (5).

Computer tomografia (CT) este o altă metodă considerată esenţială în diagnosticul şi evaluarea etiologică a metastazelor hepatice. CT fără substanţă de contrast se utilizează la toţi pacienţii la începutul examinării şi este unica modalitate de examinare la cei cu reacţii alergice la iod şi cei cu insuficienţă renală (5). Folosirea CT spiralat cu substanţă de contrast permite diferenţierea unui hemangiom de diseminările hepatice secundare ale unui cancer colorectal sau decelarea unor leziuni de dimensiuni mici (<1 cm). CT-angiografia şi CT-portografia permit aprecierea vascularizaţiei tumorale şi a invaziei vasculare (5,7) (fig. 2).

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) permite evaluarea leziunilor hepatice şi ajută la diferenţierea formaţiunilor benigne de cele maligne. Utilizarea planurilor de secţiune multiplă va aprecia mărimea, localizarea şi raporturile cu structurile vitale. Chiştii şi hemangioamele hepatice (chiar şi cele hemoragice) apar mai strălucitoare, în timp ce leziunile maligne au limite imprecise şi sunt mult mai puţin strălucitoare. Se consideră că RMN cu /fără substanţă de contrast este mai sensibilă decât CT în detectarea metastazelor hepatice. Noii agenţi de contrast permit o discriminare a hepatocitelor afectate de celulele hepatice normale. Această tehnică poate diferenţia adenoamele hepatice de leziunile metastatice, deoarece acestea din urmă captează substanţa de contrast (5). Dezavantajele metodei sunt reprezentate de costul extrem de ridicat, aparatura şi service-ul acesteia foarte costisitoare, de posibilitatea apariţiei unor artefacte precum bătăile cordului, respiraţia, peristaltismul intestinal care pot compromite metoda. Cele mai multe studii atestă că RMN (cu sau fără substanţă de contrast) este superioară în detectarea metastazelor în raport cu celălalte metode imagistice (5,7).

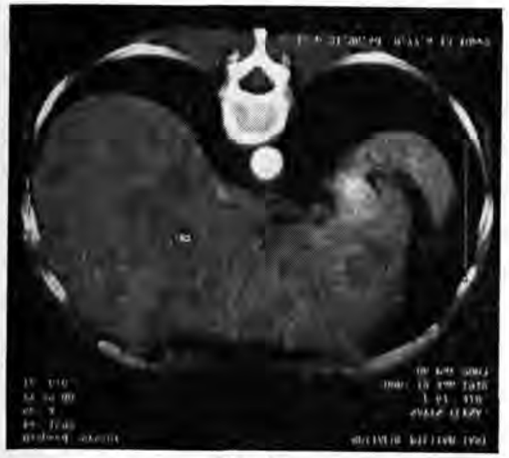


Fig. 2.

La majoritatea pacienţilor cu metastaze hepatice cu punct de plecare necunoscut se realizează iniţial CT, apoi scanări CT cu substanţă de contrast. Un rezultat neconcludent al examinării CT sau un pacient care nu poate primi substanţă de contrast intravenos (insuficienţă renală, istoric de reacţii alergice) impune efectuarea examenului RMN. Datorită utilizării din ce în ce mai frecvente a CT şi a RMN în decelarea tumorii primare şi a altor posibile situsuri de metastazare, scintigrafia hepatică nu mai este utilizată de rutină în bilanţul imagistic.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Bilanţul biologic hepatic este esenţial în aprecierea oportunităţii chimioterapiei paliative, deoarece insuficienţa hepato-celulară sau un sindrom de colestază important poate interfera cu farmacocinetica diferiţilor agenţi citostatici. Studiul farmacocineticii şi toleranţei citostaticelor, concomitent cu urmărirea probelor hepatice serveşte ca bază în stabilirea posologiei medicamentelor metabolizate hepatic (12). De asemenea, hemoleucograma, numărătoarea de trombocite şi ionograma sunt o parte integrantă a bilanţului preterapeutic (2). Frecvent, probele hepatice indică prezenţa unui sindrom de colestază exprimat prin valori crescute ale fosfatazei alcaline (FA), ale gama glutamiltranspeptidazei (GGT) şi ale bilirubinei serice (4,7). La un pacient cu hipercalcemie, trebuie avută în vedere o localizare renală, pulmonară sau la nivelul glandei mamare a tumorii primitive şi nu de primă intenţie cancerul colorectal care rareori se asociează cu hipercalcemie (8).

DIAGNOSTICUL ANATOMO-PATOLOGIC

În absenţa orientării etiologice în urma evaluării clinice şi imagistice, diagnosticul de metastaze hepatice se stabileşte prin studiul anatomo-patologic al prelevatului tumoral, în general obţinut prin biopsie hepatică pe cale transparietală sub ghidaj echografic sau scanografic. Puncţia biopsie hepatică constituie elementul central al bilanţului şi este esenţială în stabilirea diagnosticului histologic (2). Biopsia presupune un risc încă imprecis evaluat de diseminare a celulelor tumorale pe traiectul de biopsie (4). Examenul histologic standard permite studiul diferitelor anomalii morfologice, citologice şi arhitecturale ale proliferării tumorale şi se poate completa cu studii de imunohistochimie. Examenul în microscopie optică are o valoare limitată pentru metastazele cu origine neprecizată cu un grad înalt de anaplazie (6). În final, diagnosticul se stabileşte prin eliminarea altor tipuri histologice de tumori non-epiteliale (limfoame, sarcoame, melanoame, tumori germinale) sau epiteliale (carcinoame nediferenţiate, epidermoide şi neuroendocrine) şi excluderea mai ales a adenocarcinoamelor primitive hepatice şi a colangiocarcinoamelor (2). De asemenea, se urmăreşte decelarea unor argumente în favoarea unei localizări particulare a tumorii primare, accesibile unei terapii specifice cum este în cazul neoplasmelor mamar, ovarian, prostatic şi tiroidian (2,8).

În practica curentă, imunohistochimia, ca parte a diagnosticului anatomopatologic este una din cele mai fidele metode de diagnostic, fiind utilă atât în diagnosticul primar cât şi pentru prognostic. Dintre markerii imunohistochimici care pot fi utilizaţi în stabilirea originii probabile a metastazelor hepatice ale adenocarcinoamelor menţionăm: antigenul specific prostatic (PSA), antigenul carcinoembrionar (CEA), alfa fetoproteina (?FP), gonadotrofina corionică (ßHCG), factorul de transcripţie tiroidian 1 (TTF1), receptorii estrogenici şi progestativi, CA 19.9, CA 15.3, CA 125 şi analiza imunohistochimică a citokeratinei (2,7,13, 14). Se consideră că peste 80% din cancerele secundare hepatice se asociază cu valori crescute ale CEA peste 100ng/ml (normal: 0-10ng/ml); o creştere moderată a CEA între 10 şi 100ng/ml este puţin specifică şi se observă şi în cazul hepatopatiilor cronice şi în colestază (4). CEA poate fi considerat un ghid al recurenţei bolii (9).

De un real ajutor în decelarea situsului primar este studiul citokeratinei 20 (CK20) şi al citokeratinei 7 (CK7). Astfel, CK20 nu se exprimă nici pe hepatocite, nici pe colangiocitele normale, fiind un argument în favoarea originii metastatice, iar expresia CK7 orientează spre diagnosticul de colangiocarcinom sau hepatocolangiocarcinom. Analiza conjunctă a expresiei CK20 şi CK7 este şi mai discriminativă. Astfel, fenotipul CK7+/CK20- este frecvent întâlnit în adenocarcinoamele bronşice şi foarte rar în cele colorectale. Invers, fenotipul CK7-/CK20+ apare adesea în adenocarcinoamele colonice şi destul de rar în cele bronşice. Profilul CK7+/CK20+ este întâlnit într-un număr mare de tumori: adenocarcinoame de pancreas si de căi biliare, carcinoamele tranzitorii ale căilor urinare, adenocarcinoamele seroase şi mucinoase ovariene, adenocarcinoamele gastrice şi nu orientează spre un tip particular (2,13).

PRINCIPII DE TRATAMENT

Decizia conduitei terapeutice trebuie precedată de identificarea apartenenţei pacientului într-un grup cu prognostic favorabil şi tratament specific. Rezecţia chirurgicală reprezintă singura metodă de tratament cu intenţie curativă în asociere cu tratamentul sistemic. Criteriile generale de rezecabilitate a metastazelor hepatice se referă la metastazele solitare, unilobare sau chiar bilobare, dar în cazuri bine selecţionate. Sunt considerate nerezecabile: metastazele voluminoase, localizate pe un ficat cirotic sau în segmentul 1 (aderenţă la vena cavă inferioară), invazia venei porte sau a mai mult de două ramuri ale venelor suprahepatice, metastazele multiple şi extensia extrahepatică a tumorii (7). Până în prezent, cele mai bune rezultate s-au obţinut pentru metastazele hepatice ale cancerelor colo-rectale, accesibile exerezei chirurgicale. Rezecţia chirurgicală constituie în această situaţie, o metodă cu potenţial

curativ şi trebuie avută în mod sistematic în vedere (2,7). Mai multe studii situează supravieţuirea generală la 5 ani între 25-28% (1,7). Fără tratament supravieţuirea mediană este între 4 şi 12 luni (1,3). Experienţa este săracă şi neconcludentă în cazul metastazelor hepatice cu punct de plecare renal, pancreatic sau în cazul sarcoamelor şi melanoamelor (9). Hepatectomia s-a dovedit benefică în cazul metastazelor hepatice cu situs primar în sfera ginecologică, mamar sau sarcoame. Până în prezent, criteriul de selecţie rămâne imprecis definit (15).

Alternativele terapeutice pentru tumorile hepatice nerezecabile se referă la utilizarea chimioterapiei, citoreducţiei urmată eventual de rezecţie ulterioară, radioterapie, chimioterapie intraarterială, terapie radioimună sau diferite tehnici de ablaţie in situ: criocoagulare, alcoolizare intratumorală, fotocoagulare, radiofrecvenţă (7).

Având în vedere situsul primar necunoscut, tratamentele locale nu pot fi considerate curative. Tratamentul local trebuie asociat cu cel sistemic.

Chimioterapia sistemică reprezintă modalitatea cea mai frecventă de tratament a metastazelor hepatice la pacienţii cu stare generală bună, tineri, fără comorbidităţi. Pentru metastazele hepatice ale unui cancer mamar se înregistrează o înaltă rată de răspuns (80%); în cazul pacienţilor cu metastaze hepatice de la un cancer colorectal rata medie de răspuns este de numai 30% cu o supravieţuire mediană cuprinsă între 9 şi 12 luni. Rezultate similare se obţin şi pentru diseminările secundare hepatice ale tumorilor carcinoide. Sunt frecvente metastazele hepatice cu punct de plecare pancreatic şi gastric, însă rareori acestea prezintă diseminări secundare numai la nivel hepatic. În general, se aplică chimioterapie sistemică, dar rata de răspuns este redusă mai ales în cazul tumorilor pancreatice (7). Dacă în cazul cancerelor epidermoide, metastazate, chimioterapia (cisplatin, 5-fluorouracil) permite o rată de răspuns situată în jur de 50%, pentru adenocarcinoame se disting câteva subgrupe care ar beneficia de tratament specific (3). Terapia de bază este chimioterapia (mono/polichimioterapie) reprezentată de 5-fluorouracil, săruri de platină (cisplatin, carboplatin), antracicline (adriamicină), metotrexat, mitomycina C sau vincristină (1,7). În ciuda numeroaselor protocoale aplicate, rezultatele sunt mediocre, cu rate de răspuns sub 30% şi supravieţuirea generală medie sub 8 luni. Asocierile carboplatin+paclitaxel şi carboplatin+paclitaxel+etoposid au furnizat cele mai înalte rate de răspuns tumoral (48%, respectiv 47%), cu beneficii modeste de supravieţuire (10-11 luni, respectiv 13 luni) şi o toxicitate hematologică şi neurologică semnificativă. O supravieţuire similară s-a înregistrat şi în cazul pacienţilor trataţi cu cisplatin + 5-fluorouracil + acid folinic (2,16). Au fost introduşi în practica curentă şi noi agenţi citostatici: taxanii (paclitaxel, docetaxel), gemcitabina şi inhibitorii de topoizomerază I (irinotecan, topotecan), ca o alternativă la chimioterapia standard. Tentativa de a aplica chimioterapie timp de 6-8 săptămâni este suficientă pentru identificarea tumorilor sensibile şi în aceste cazuri tratamentul va fi continuat încă 4-6 luni (3).

Chimioterapia ar trebui aplicată numai la pacienţii cu un status de performanţă bun şi cu o speranţă de viaţă crescută, fără comorbidităţi asociate. La pacienţii cu metastaze multiple, voluminoase, cu stare generală afectată, chimioterapia nu aduce beneficii. Din acest motiv, tratamentul paliativ („best suport care”) trebuie luat în considerare în egală măsură (17).

Chimioterapia intraarterială are o bază anatomică şi farmacologică. Metastazele hepatice sunt aproape exclusiv perfuzate de artera hepatică; hepatocitele normale prezintă un suport vascular asigurat atât de vena portă cât şi de artera hepatică. Injectarea intraarterială de H-floxuridină (H-FUDR) permite creşteri ale concentraţiei citostaticului la nivel hepatic, cu o îmbunătăţire a răspunsului la tratament. Alţi agenţi folosiţi intraarterial sunt: 5-fluorouracil, mitomicina C, cisplatinul, doxorubicina. Inconvenientele metodei sunt reprezentate de sângerări şi tromboze. Toxicitatea majoră, hepatică limitează mult folosirea acestei metode la un grup de pacienţi bine selecţionaţi.

Ca posibil tratament de viitor (în prezent, studiat doar pe model animal) este terapia genică a metastazelor hepatice prin transferul unei gene „sinucigaşe" în interiorul celulei tumorale. Gena codant pentru timidin-kinază din virusul herpetic, a fost introdusă in celulele tumorale prin intermediul unui vector viral recombinat (18). Sunt vizate şi alte procedee antitumorale: transferul genei p53, oncogena C-myc antrenând moartea celulară, inhibarea fenotipului canceros prin oligonucleotide antisens care perturbă expresia genei K-ras responsabilă de divizarea indefinită a celulelor tumorale (17).

PROGNOSTIC

Multiple studii prospective sau retrospective au încercat să precizeze prognosticul carcinoamelor metastatice cu situs primar necunoscut. Aceşti pacienţi reprezintă o categorie heterogenă din punct de vedere al prognosticului. In ceea ce priveşte metastazele hepatice ale adenocarcinoamelor, prognosticul este nefavorabil cu evoluţie rapidă spre exitus. Supravieţuirea mediană este de numai 3-4 luni, fapt explicat prin frecvenţa crescută a localizărilor primare bronşice şi digestive (1,2,3). Factori de prognostic nefavorabil sunt consideraţi: metastaze de adenocarcinom, numărul sediilor metastatice hepatice, prezenţa concomitentă şi a altor diseminări secundare, caracterul bine diferenţiat al adenocarcinomului (rezistenţă la tratament), sexul masculin, vârsta înaintată şi statusul de performanţă alterat (2). Per ansamblu, prognosticul rămâne sumbru, ameliorarea supravieţuirii se situează sub un an (1,3). Ca factori de prognostic favorabil au fost identificaţi carcinoamele de tip epidermoid, nediferenţiate, neuro-endocrine, situsuri de metastazare hepatică accesibile rezecţiei chirurgicale, statusul de performanţă bun, vârsta tânără. Carcinoamele rău diferenţiate şi cele neuroendocrine prezintă o rată crescută de răspuns la tratament, chimioterapia fiind tratamentul de bază (2,3). Identificarea tumorii primare la nivel ovarian, mamar, prostatic permite o conduită terapeutică specifică (terapia hormonală) cu prognostic relativ bun (8). O situaţie particulară cu prognostic bun este existenţa unei metastaze hepatice unice pentru care tratamentul optim este rezecţia chirurgicală asociată sau nu cu terapie adjuvantă (16).

CONCLUZII

Diagnosticul de metastaze hepatice cu punct de plecare necunoscut reprezintă o situaţie clinică relativ frecventă. În lipsa oricărei orientări etiologice, puncţia biopsie hepatică este esenţială în stabilirea diagnosticului de malignitate şi a tipului histologic. Studiile imunohistochimice, ca parte integrantă a examenului anatomopatologic permit efectuarea unui diagnostic diferenţial şi stabilirea unor subgrupe prognostice cu răspuns favorabil la tratament. Metastazele hepatice de adenocarcinom, ca tip histologic dominant (60%), au un prognostic nefavorabil, mai ales la pacienţii cu vârstă înaintată, status de performanţă deteriorat şi forme de adenocarcinom bine diferenţiate. Eficienţa protocoalelor chimioterapice este modestă şi poate fi aplicată numai la pacienţii cu stare generală bună şi speranţă de viaţă favorabilă. Tratamentul simptomatic joacă un rol major în strategia terapeutică actuală. Tratamentul paliativ rămâne o opţiune raţională pentru pacienţii cu status de performanţă modest şi comorbidităţi asociate.

Din punct de vedere practic, căutarea punctului de plecare (tumora primară) prezintă numai un interes limitat atâta timp cât tratamentul are în principal o miză paliativă. Continuarea investigaţiilor imagistice şi imunohistochimice costisitoare nu trebuie să depăşească un anumit prag raţional.

BIBLIOGRAFIE

1. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: DeVita VT, Hellman SJr, Rosenberg SA editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vth edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997, 2423-2441.
2. Lievre A, Buecher B. Métastases hépatiques d'adénocarcinomes de site primitif inconnu: quel bilan? Quelle prise en charge?. *Hepato-Gastro* 2001; 4 (8): 263-270.
3. Krulik M. Cancers métastases de siege primif inconnu. *Presse med* 1996; 25: 1754-1758.
4. Benhamon JP, Erlinger S. *Maladies du fois et des voies biliaires*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1995, 89-94.
5. Paulson EK. Evaluation of the liver for metastatic disease. *Seminars in Liver Disease* 2001; 21 (2): 225-236.
6. Bild E. Conduita în diagnosticul metastazelor cu punct de plecare neprecizat. In: Bild E editor. *Introducere în radioterapie şi radiooncologie*. Iaşi, Ed. Speranţa, 2000, 349-352.
7. Daly JM, Kemeny NE. Metastatic cancer to the liver. In : DeVita VT, Hellman SJr, Rosenberg SA editors. Cancer: *Principles and Practice of Oncology*. Vth edition. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers, 1997, 2551-2568.
8. Mennel RG. Clinical evaluation of the patient with an primary tumor. In: Perry CM, Chung M, Spahlinger M. editor. *ASCO-Thirty-eighth Annual Meeting*, Orlando, 2002, 327-334.
9. Voiculescu M. Tumorile hepatice. In: Gherasim L editor. *Medicina internă-Bolile digestive, hepatice şi pancreatice*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1999, 977-1012.
10. Sporea I, Cijevschi-Prelipcean C. *Echografie abdominală în practica clinică*. Timişoara: Ed. Mirton, 2001.
11. Sporea I. Echografia hepatică. In: Gluhovschi G, Sporea I, Boiboreanu P, Niculescu V editors. *Ghid de echografie abdominală*. Timişoara: Ed. Helicon, 1993, 55-82.
12. Boige V, Ducreux M. Impact des anomalies biologiques hépatiques sur la pharmacocinétique et la tolerance des médicaments anticancéreux. *Hepato-Gastro* 2000; 6 (7): 413-420.
13. Jabboure NG. Tumors of unknown primary origin: The role of immunohistochemistry and molecular diagnostics. In: Perry CM, Chung M, Spahlinger M editors. *ASCO-Thirty-eighth Annual Meeting*, Orlando, 2002, 343-346.
14. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E et al. Evaluation of six markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Med Ped Oncol* 1994; 22 (3): 162-167.
15. Elias D, deAlbuquerque CA, Eggenspieler P et al. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg* 1998; 187 (5): 487-493.
16. Hainsworth JD. Carcinoma of unknown primary site: Current treatment recommendations. In: Perry C.M., Chung M, Spahlinger M editors. *ASCO-Thirty-eighth Annual Meeting*, 2002, 335-340.
17. Miron L. Decizia terapeutică în cancer. In: Miron L editor. *Oncologie Generală*. Bacău: Ed. Egal, 2000, 216-225.
18. Panis Y, Charre L, Alves A, Soubrane O. Gene therapy of liver tumors. *J Chir* 2000; 137: 317-324.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

IMAGE PROCESSING IN MYOCARDIAL SPECT ACQUISITION

V. Rusu[1], **Cipriana Ştefănescu**[1], **Maria Rusu**[2], **Mihaela Costin**[3], **D. Hountis** [1]
"Gr.T.Popa"University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Biophysics and Nuclear Medicine Department
"Sf.Spiridon" Hospital Iaşi
2 Nuclear Medicine Department
3 Theoretic Informatics Institute Iaşi

IMAGE PROCESSING IN MYOCARDIAL SPECT ACQUISITION (Abstract): Image processing for the imagistic medicine domain nuclear medicine have long time being realised through specifical protocols which rarely allowed the intervention of other informatical modalities. Processing depends first of all on the acquisition type. This paper presents the steps of one of the most complex image processing protocols, in the case of myocardial SPECT acquisition (Single Photon Emission Computed Tomography). **Key words**: IMAGE PROCESSING, NUCLEAR MEDICINE, SPECT, ICON SYSTEM

In vivo Nuclear Medicine is one of the most performant medical imagistic dommain. It was one of the earliest imaging modalities to adopt the use of computers for acquisition, processing, storage and display of digital images (1).

Image processing depends on the acquisition type and is realised through organ precise dedicated protocols, usually given by the producer.

One of the most complex image processing protocols correspond to the miocardial perfusion scintigraphy through Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) acquisition. The last one has different advantages, for example a quantification of images.

SPECT principle is shortly depicted like following (1,3): a gamma emitter radiotracer is administred to a patient and will be specifically uptake by a certain tissue or organ.

This organ will become a gamma radiation source and these radiations will be detected, after a selection in relation with their intensity and distribution, usually by a gamma camera.

The head of the gamma camera make an acquisition in a tomographic mode, turning around the patient and making multiple incidences images. The rotation can be realised on 360°, but frecquently it is enough to be done on 180° (2). These images are reconstructed in some specifical sections (fig. 1) and processed in well defined steps.

The type of the radiofarmaceutical can be different and this have implication on the processing protocol type (1).

SPECT RECONSTRUCTION STEPS

Essential for SPECT is the acquisition of a row of multiple incidences miocardial images (on a circular traject of 360° or 180°, the heart being situated in the rotational center), step by step (at 3° or 6° step) or in a continous acquisition mode.

The image processing must be realised in some steps (2,4):

- A tridimensional miocardial image can be realised by the computer from the

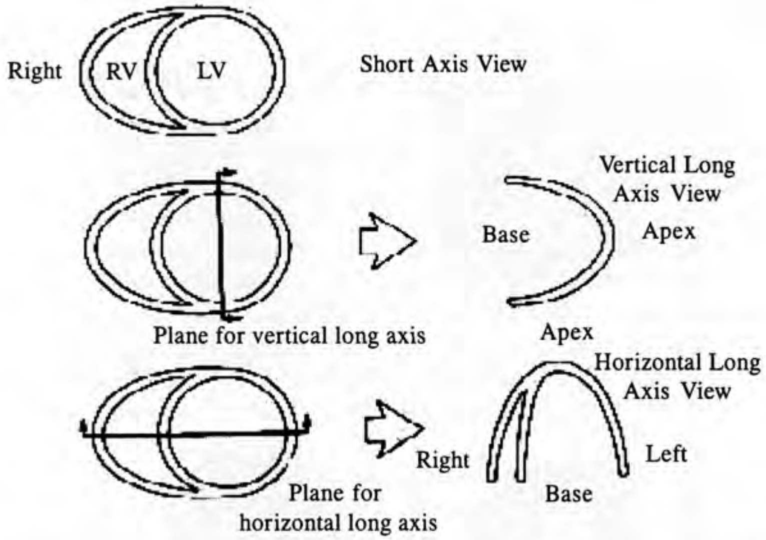


Fig. 1. Display orientation of SPECT recommended by the Society of Nuclear Medicine, American College of Cardiology and American Society of Nuclear Cardiology (2)

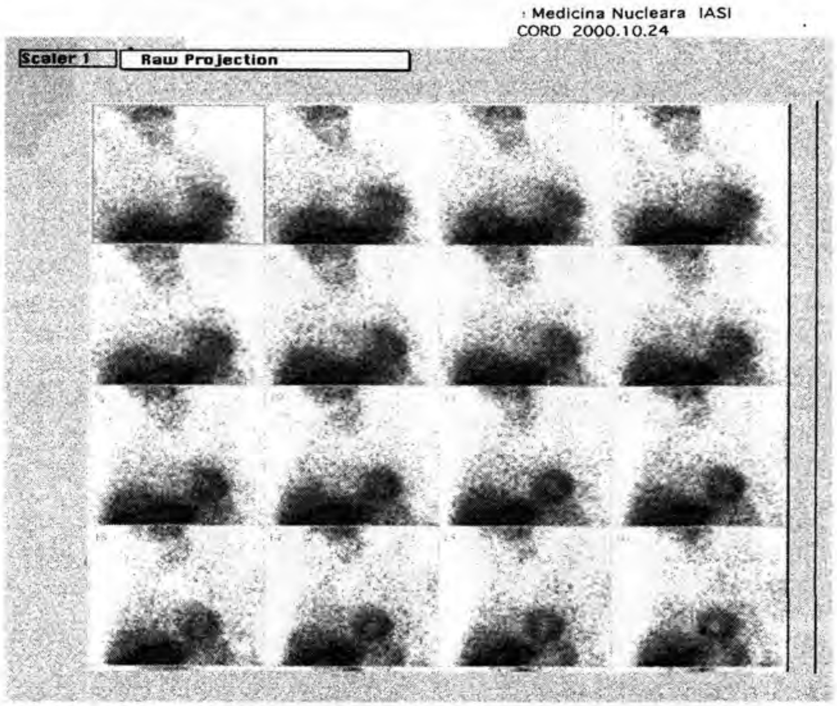


Fig. 2. Row display projection views after a 180° SPECT acquisition in the case of a miocardial perfusion scintigraphy. The arrow shows the heart which is the interest tissue. All other radioactivity must be as much as possible eliminated from the processed images

acquisition image row (fig. 2).

- The SPECT predefined protocol can reconstruct transverse, sagital, coronal, oblique, oblique / sagital and oblique / coronal views from the projection views in a projection image file (fig. 3 and fig. 4).
- After the first automatic reconstruction step, a manual delimitation and reorientation of the simetry axis on transverse and oblique/sagittal reconstructed views must be realised (because of the difference in the anatomical position of the heart). It is possible to reconstruct a full volume of transaxial slices or only a specified number of views.
- A three dimensional surface shading it is also possible to be done. This is a way to display transverse tomographic slices as a three dimensional image. Transverse image files are processed by establishing a data threshold to produce the effect of a three-dimensional display of the planar views using a method of gradient shading.

Some correction of the images must be performed in the time of image processing like verification of the sinogram and image filtering.

Sinogram

A sinogram image (fig. 5) is created by stacking the same pixel row of each projection view on top of one another. The first acquired projection view is at the bottom of the stack, while the last acquired view is at the top. A line on the sinogram image selects a projection view to be displayed. The sinogram image is helpful in evaluating the quality of the projection study. All edges in the sinogram should be smooth. A rough or displaced edge may indicate patient mouvement during the acquisition of that projection view. It is possible to replace each invalid projection

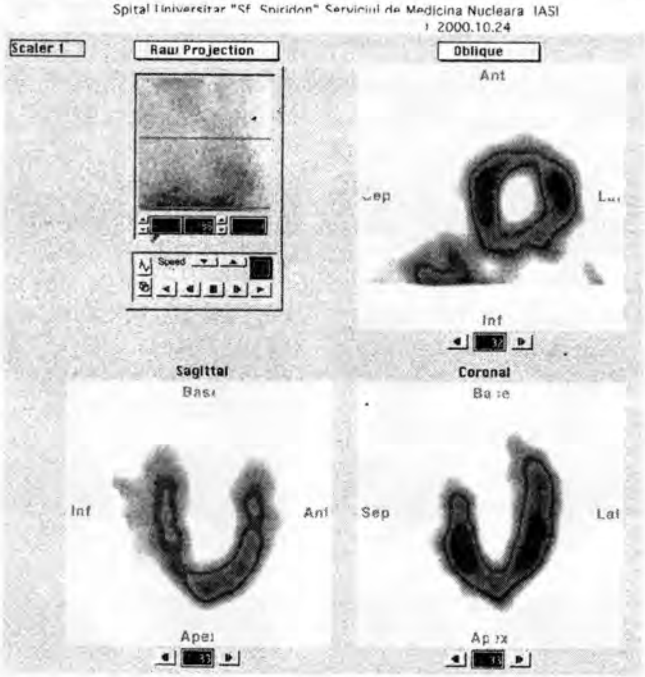

Spital Universitar "Sf. Spiridon" Serviciul de Medicina Nucleara IASI
2000.10.24
Scaler 1
Raw Projection
Speed
Oblique
Ant
Sep
Lat
Inf
Sagittal
Base
Inf
Ant
Apex
Coronal
Base
Sep
Lat
Apex

Fig. 3. Three View Display page. Delimitation of the aria which will be processed (a) ; the other three images correspond to the three reconstructed sections of this aria (oblique, sagital and coronal)
Image realised in the St. Spiridon Nuclear Medicine Department

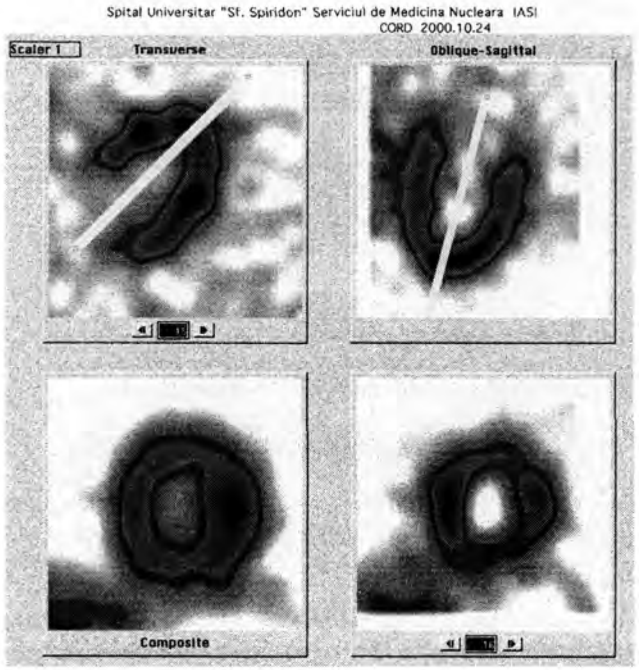

Spital Universitar "Sf. Spiridon" Serviciul de Medicina Nucleara IASI
CORD 2000.10.24
Scaler 1
Transverse
Oblique-Sagittal
Composite

Fig. 4. Oblique Reorientation Display page (see explanations in text).
Image realised in the St. Spiridon Nuclear Medicine Department

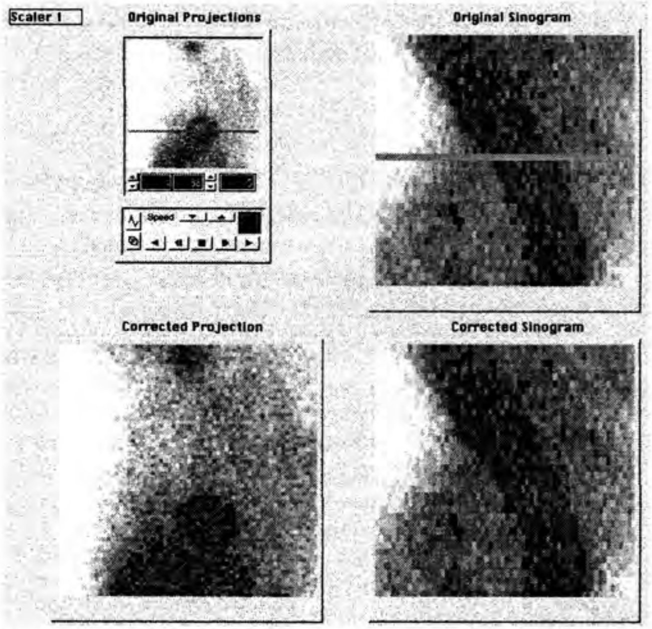
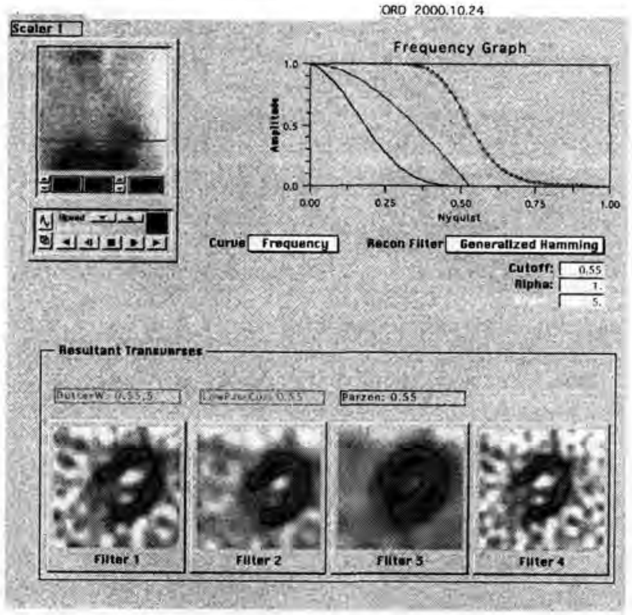

Scaler 1
Original Projections
Original Sinogram
Speed
Corrected Projection
Corrected Sinogram

Fig. 5. Quality Control display page : sinogram (see explanations in text).
Image realised in the St. Spiridon Nuclear Medicine Department



Curve: Frequency
Recon Filter: Generalized Hamming
Cutoff: 0.55
Alpha: 1.
5.

Fig. 6. Trial Mode Reconstruction display page : filtering (see explanations in text).
Image realised in the St. Spiridon Nuclear Medicine Department

view with a view which is an interpolation of the two valid adjacent views. When an adjacent projection view is not available, like in the case of replacing the first or last projection view in a 180° study a null view is used for the missing view.

Filtering

Filtering is used to reduce the background radioactivity. Before reconstructing the transverse views it is possible to apply two-dimensional (isotropic) filtering to the projection views using one of the predefined filters. An example can be seen in fig. 6. There are different filters which can be used, usualy depending on the laboratory experience. It is possible to reconstruct a number of single transverse views using different filters and to compare the images, in order to choose the best.

Matrix size

Their can be 64x64 or 128x128 supported matrix size.

Any number of initial views (projections) can be used.

QUANTITATIVE SPECT

Quantification of images involves different processes with different goals and clinical utility (5,6,7) :

a) usually they provides the relative tracer activity directly corresponding to the miocardial perfusion.

b) measurement of regional and global left ventricular function through the evaluation of ejection fraction ; a statistical method based on the radial distribution of count densities to define myocardial borders is frecquently used.

c) evaluation of segmental wall motion ; a count-based method is used, depending only on relative changes between systole and diastole.

Artifacts

Nevertheless, some common artifacts must be recognized. These defects can be caused by the diafragm (on the inferoposterior segment), by breast attenuation in women, and can be more evident on ^{201}Tl SPECT than in ^{99m}Tc sestamibi imaging. Some of them can be eliminated by an appropriate image processing (2,8).

CONCLUSION

These image were realised using an Apple MacIntosch Computer dedicated to a Siemens DIACAM gamma camera with an ICON soft.

Using different most complex processing protocols, also quantification methods, the significance of the measurements in terms of risk evaluation, viability assessment and outcome are continually enhanced.

Today most processed nuclear medicine images can be transmitted over computer networks (5,9), to be compared with other images (realised by different methods - IMR, CT, echo etc.) for the patient final benefit.

REFERENCES

1. Hicks R, Myocardial perfusion scintigraphy techniqus using single photon radiotracers. in : Murray IPC, Ell PC editors. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment.* vol 2. Edinburg, Londra, New York : Churchill Livingstone, 1994, 1083 - 1098.
2. Iskandrian AS, Verani MS. *Nuclear Cardiac Imaging : Principles and Applications* IInd edition, Philadelphia : FA Davis Comp, 1996, 29-45.
3. Coel M, Leung J. *Atlas of Nuclear Medicine.* WB Saunders Company, 1996.
4. *** Siemens DIACAM Gamma camera technical book.
5. Milo T. SPECT image display techniques. in : Henkin RE et al. editorss, *Nuclear Medicine.* vol I. St.Louis, Baltimore, Boston : Mosby, 1996, 254-259.
6. Tsui BMW. Quantitative SPECT. in : Henkin RE et al. editorss, *Nuclear Medicine.* vol I. St.Louis, Baltimore, Boston : Mosby, 1996, 260-278.
7. Watson DD. Quantitative SPECT Techniques. *Semin Nucl Med* Cardiovascular Nuclear Medicine (Part I) ; XXIX (3) : 192-204.
8. Galt JR, Cullom SJ, Garcia EV. Attenuation and Scatter Compensation in Myocardial Perfusion SPECT. *Semin Nucl Med* Cardiovascular Nuclear Medicine (Part I) ; XXIX (3) : 204-221.
9. Honeyman JC. Nuclear Medicine Data Communications, *Semin Nucl Med* 1998 ; XXIII (2) : 158-164.

NOUTĂŢI

RECONSTRUCŢIA CU ALLOGREFĂ DUPĂ REZECŢIE PENTRU TUMORI MALIGNE ALE SCAPULEI

În cazul tumorilor de scapulă, tratamentul convenţional este scapulectomia, urmată, în majoritatea cazurilor, de instabilitate a umărului cu limitarea funcţiei şi cosmetică nesatisfăcătoare. În unele situaţii, scapulectomia parţială este la fel de eficientă ca şi cea totală în eradicarea tumorii. Rezecţia subtotală a scapulei cu conservarea glenoidei determină disfuncţionalităţi minore în timp ce rezecţia glenoidei se însoţeşte de modificări funcţionale majore. Pentru a îmbina o rezecţie completă şi sigură a tumorii cu funcţie corespunzătoare şi aspect cosmetic adecvat al umărului este necesară allogrefa, cu reconstrucţie osoasă şi articulară (Mnaymneh WA, Temple HT, Malinin TI. Allograft reconstruction after resection of malignant tumors of the scapula. *Clin Ortop Rel Res* 2002 ; 405 : 223-229).

O. Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

TUSEA CRONICĂ - PROBLEME DE DIAGNOSTIC ETIOLOGIC

C. Grigoraş
Spitalul Clinic de Pneumologie Iaşi

CHRONIC COUGH - ETIOLOGICAL DIAGNOSIS PROBLEMS (Abstract) : Chronic cough is a common problem in patients who visit physicians. The three most common causes of persistence cough in nonsmokers who were not taking an ACE inhibitor and who had a normal or stable chest radiograph are : postnasal drip, asthma and gastroesophageal reflux. After a viral upper respiratory infection, it takes sometimes seven weeks for bronchial airway hyperreactivity to return to normal. By using a standard protocol, 95 percent of patients with chronic cough can be managed successfully but in some cases it may take even five months or more to determine a diagnosis and effective treatment. **Keywords** : CHRONIC COUGH, POSTNASAL DRIP, ASTHMA, GASTROESOPHAGEAL REFLUX

Tusea cronică este, în mod uzual, definită ca tuse cu o durată de cel puţin 3 săptămâni. Pentru o descriere mai exactă tusea trebuie să fie singurul simptom (să nu fie asociată cu hemoptizia), să nu se însoţească de istoric de boală respiratorie cronică iar examenul radiologic toracic trebuie să fie fără modificări.

Primul pas în evaluarea pacienţilor care se adresează cabinetelor de medicină pentru tuse persistentă de durată variabilă este anamneza riguroasă şi examenul fizic minuţios. Astfel, statusul de fumător, o viroză respiratorie recentă, infecţiile respiratorii repetate în copilărie, situaţiile conflictuale, agravarea simptomelor în mediul profesional pot avea o relevanţă deosebită.

Cu toate că tusea postinfecţie virală respiratorie definită ca ,,acută'' are o durată, în general, de maxim 3 săptămâni, deseori sunt necesare 7 - 8 săptămâni sau chiar mai mult pentru revenirea la normal a reactivităţii bronşice, motiv pentru care tot mai mulţi autori consideră tusea cronică, în condiţiile enunţate mai sus, ca având o durată de peste 8 săptămâni (1).

La un vechi fumător, tusea predominant matinală, cel mai adesea însoţită de expectoraţie, este caracteristică bronşitei cronice. Este cunoscut faptul că fumatul conduce la inflamaţia căilor aeriene şi, consecutiv, la creşterea reactivităţii bronşice, la hipersecreţia de mucus precum şi la reducerea clearence-ului muco-ciliar. Încetarea fumatului ar duce la dispariţia tusei la majoritatea pacienţilor iar bromura de ipratropium, prin efectul vagolitic şi prin scăderea producţiei de spută, ar ameliora simptomatologia. Cel mai adesea însă, aceşti pacienţi consideră ,,normală'' tusea lor, prezentându-se la consultaţii la schimbarea caracterelor tusei sau la apariţia unor noi simptome, cel mai uzuale purulenţa sputei sau hemoptizia. De aceea, se impune practicarea sistematică a radiografiei toracice la primul consult, în primul rând pentru excluderea unor afecţiuni specifice ca tuberculoza pulmonară, neoplasmul pulmonar, sarcoidoza, boli interstiţiale pulmonare de diverse etiologii ori a corpilor străini traheobronşici .

Probleme speciale, ce urmează a fi discutate mai jos, apar în situaţia în care examenul radiografic toracic, atât în incidenţă postero-anterioară cât şi de profil, este aparent fără modificări iar pacientul nu este un vechi cardiac, cu insuficienţă ventriculară stângă, afecţiune în care tusea, predominant nocturnă, uneori însoţită de *wheezing*, se asociază cu dispnee cu ortopnee. Există 4 entităţi, cel mai frecvent întâlnite, care vor face parte obligatoriu din protocolul de diagnostic şi care stabilesc etiologia la 65 pînă la 95% din cazurile de tuse cronică: astmul bronşic, boala de reflux gastroesofagian (RGE), *postnasal drip syndrome* (PNDS) şi tusea indusă medicamentos (IECA)(2).

ASTMUL BRONŞIC

Este o cauză comună de tuse atât la adult cât mai ales la copil, unde ocupă primul loc, tusea cronică fiind uneori singurul simptom. Pentru 182 pacienţi cu astm bronşic moderat-sever, chestionaţi asupra calităţii vieţii, tusea, neaşteptat de frecventă pentru autorii studiului, a reprezentat, împreună cu dispneea, simptomul cel mai dezagreabil, interferând cu relaţiile sociale, 12% dintre bolnavi aşezând tusea chiar pe primul loc (3). În prezenţa unor probe ventilatorii normale, testele farmacodinamice sunt utile ca investigaţie de excludere, având o valoare predictivă negativă de 100%. Deoarece *wheezing*-ul nu este întâlnit numai în astmul bronşic iar testele farmacodinamice pozitive pot fi expresia unei hipereactivităţi bronşice tranzitorii, în special postvirale, ceea ce confirmă valoarea predictivă pozitivă de numai 60%, diagnosticul de astm bronşic ca o cauză a tusei cronice va putea fi afirmat numai în caz de evoluţie favorabilă cu tratament specific (corticoterapie inhalatorie cu o durată de 4 săptămâni) şi evaluare periodică.

Citologia sputei induse, deşi utilă pentru acurateţea diagnosticului, are valoare mai mult teoretică (4). Astfel, o eozinofilie în spută mai mare de 3% fără anomaliile funcţionale caracteristice astmului bronşic, defineşte bronşita eozinofilică care răspunde bine la tratamentul corticosteroid inhalator (5). Această entitate, adesea subdiagnosticată, nu constituie un subgrup distinct printre pacienţii cu tuse cronică din cauza confuziei cu astmul bronşic, confuzie datorată, pe de o parte, faptului că analiza citologică a sputei induse nu a intrat în practica zilnică şi, pe de altă parte, faptului că majoritatea autorilor nu contraindică corticoterapia inhalatorie de probă, utilă ambelor afecţiuni, nici chiar în absenţa evidenţierii hiperreactivităţii bronşice (6).

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN (RGE)

Tusea nocturnă, spasmodică, mediată vagal, reprezintă unul din simptomele cele mai frecvente ale refluxului gastroesofagian la toate vârstele, fiind întâlnită în 66% din cazurile diagnosticate cu reflux (7). Tusea precedînd o criză astmatică şi astmul postprandial (discutabil după unii autori) întregesc tabloul manifestărilor respiratorii caracteristice RGE. Diagnosticul este facil când simptomele respiratorii se asociază simptomelor digestive dar este dificil când tusea reprezintă unicul simptom. Astfel, în studii prospective efectuate pe pacienţii cu tuse cronică, tusea a fost singurul simptom în aproape 50% din cazurile cu RGE dovedit paraclinic prin monitorizarea acidităţii esofagiene (8). În situaţiile în care pH-metria esofagiană nu poate fi practicată, tratamentul empiric intensiv cu inhibitori ai pompei protonice în doze adecvate şi pentru durate de timp suficiente asociat măsurilor igieno-dietetice, ar putea duce la ameliorarea simptomelor la majoritatea cazurilor suspecte, fără a exclude cert RGE în caz de eşec a terapiei, situaţie în care intervenţiile chirurgicale antireflux devin prioritare (9,10). Un studiu controlat, randomizat (11), efectuat pe 23 pacienţi cu tuse cronică, nefumători, fără modificări radiologice, la care s-a exclus astmul bronşic şi *postnasal drip syndrom*, găseşte la 17 dintre ei modificările acidităţii esofagiene la monitorizarea pH-ului. Deşi toţi pacienţii au primit 40 mg Omeprazol zilnic pentru 12 săptămâni, doar la 6 dintre ei s-a obţinut remisiunea tusei. Aceasta sugerează că, în mod cert, există şi alte mecanisme decât creşterea acidităţii esofagiene care cauzează tusea în boala de reflux gastro-esofagian şi, prin urmare, monitorizarea pH-ului esofagian nu este absolut necesară în evaluarea iniţială a acestei categorii de bolnavi. Alte posibile explicaţii pentru eşec sunt reprezentate de durata insuficientă a tratamentului (unii autori recomandă chiar şase luni de tratament) şi afecţiunile asociate simultan care pot cauza tusea. Totuşi, dacă proba terapeutică cu inhibitori de pompă de protoni în doze eficiente pentru două săptămâni nu aduce ameliorări şi suspiciunea de reflux este ridicată investigaţiile obiective devin imperios necesare (monitorizarea pH-ului esofagian pentru 24 ore, esofagografia baritată etc.).

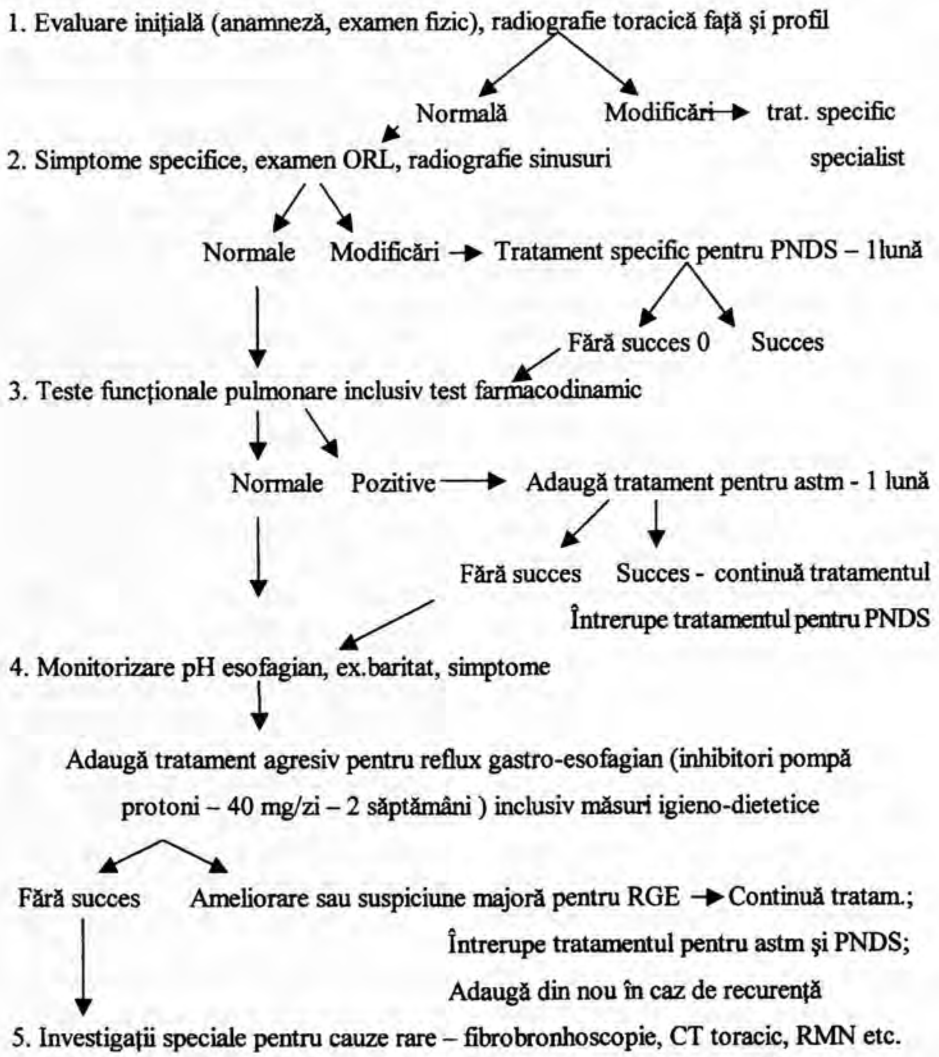

1. Evaluare iniţială (anamneză, examen fizic), radiografie toracică faţă şi profil
Normală
Modificări
trat. specific specialist
2. Simptome specifice, examen ORL, radiografie sinusuri
Normale
Modificări
Tratament specific pentru PNDS – 1lună
Fără succes 0
Succes
3. Teste funcţionale pulmonare inclusiv test farmacodinamic
Normale
Pozitive
Adaugă tratament pentru astm - 1 lună
Fără succes
Succes - continuă tratamentul
Întrerupe tratamentul pentru PNDS
4. Monitorizare pH esofagian, ex.baritat, simptome
Adaugă tratament agresiv pentru reflux gastro-esofagian (inhibitori pompă protoni – 40 mg/zi – 2 săptămâni) inclusiv măsuri igieno-dietetice
Fără succes
Ameliorare sau suspiciune majoră pentru RGE
Continuă tratam.;
Întrerupe tratamentul pentru astm şi PNDS;
Adaugă din nou în caz de recurenţă
5. Investigaţii speciale pentru cauze rare – fibrobronhoscopie, CT toracic, RMN etc.

Fig. 1. Algoritm pentru diagnosticul şi tratamentul tusei cornice (după R. Lawler, 1998, modificat)

POSTNASAL DRIP SYNDROM (PNDS)

Sinuzita, rinita alergică, postinfecţioasă sau vasomotorie, substanţele iritante din mediul înconjurător constituie, prin iritarea receptorilor faringo-laringeali, cauze ale tusei cronice la toate vârstele, a doua cauză după astm la copii şi cea mai importantă la adulţi şi vârstnici. Chiar dacă toţi pacienţii cu PNDS sunt simptomatici (sensibilitate 100%) sau examenul ORL ori radiografia de sinusuri prezintă modificări, datorită specificităţii scăzute se va considera cu certitudine această etiologie numai dacă există răspuns favorabil la terapie (corticosteroizi intranasal, antihistaminice, decongestionante, ipratropium bromid intranasal), simptomele putând fi întilnite şi în astm sau în RGE (8). Deoarece în practică se asociază frecvent două cauze de tuse simultan (cea mai frecventă asociere - astm bronşic cu PNDS iar prevalenţa RGE la pacienţii astmatici variază între 34 şi 89%), lipsa răspunsului la terapia specifică nu înseamnă totdeauna excluderea respectivei etiologii.

TUSEA INDUSĂ MEDICAMENTOS

Tusea, ca efect secundar al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), tipic non-productivă, apare la 10% dintre pacienţii trataţi cu această medicaţie. Deşi patogeneza nu este pe deplin cunoscută, se pare că tusea este cauzată de acumularea în cantităţi crescute de mediatori pro-inflamatori tusigeni (bradikinina, substanţa P, prostaglandine), inactivaţi în mod obişnuit de enzima de conversie a angiotensinei. Tusea indusă de IECA este independentă de tipul de drog folosit sau de cantitate şi apare la intervale variabile (zile, luni) de la începerea terapiei. Întreruperea tratamentului şi găsirea altor alternative terapeutice pentru boala de fond duce la dispariţia simptomatologiei într-un interval variabil de timp de maxim 4 săptămâni.

CAUZE RARE DE TUSE PERSISTENTĂ

Bronşiectazia, urmarea cel mai adesea a fibrozei chistice ori a infecţiilor repetate în copilărie, este o cauză de tuse productivă cronică la un număr relativ mic de pacienţi.

Tusea psihogenă, caracteristică în special copiilor expuşi unor variate traume psihice, absentă în timpul nopţii, reprezintă un diagnostic de excludere.

Tumorile endobronşice (în particular tumorile carcinoide), malformaţiile traheobronşice şi vasculare reprezintă cauze rare de tuse, detectabile prin investigaţii specifice, după excluderea celor mai comune cauze enumerate mai sus. Între 70% şi 90% dintre pacienţii diagnosticaţi cu neoplasm bronho-pulmonar dezvoltă tuse pe parcursul evoluţiei bolii dar tusea izolată, sugerând un carcinom ocult, este rar întâlnită la debut (12).

Sistematizând, a fost propus un algoritm de diagnostic şi tratament (fig.1) care să identifice cauza tusei pentru 95% din pacienţi, chiar dacă, uneori, este necesar un interval de timp variabil de la 3 la 5 luni sau chiar mai mult pentru depistarea etiologiei, cu menţiunea că tratamentele se pot administra şi empiric şi că asocierea lor este necesară pentru că tusea poate avea două sau mai multe cauze simultan.

BIBLIOGRAFIE

1. Empey DW, Laitinen LA, Gold WM, Nadel JA et al. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1981 ; 123 : 413 - 417.

2. Pratter MR, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 977-983.
3. Osman LM . Cough particularly troubling to many asthma patients. *Thorax* 2001 ; 56 : 138-142.
4. Wark PA, Gibson PG, Fakes K. Induced sputum eosinophils in the assessment of asthma and chronic cough. *Respirology* 2000 ; 5 : 51-57.
5. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 406-410.
6. Brightling CE, Ward R, Wardlaw J, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J 2000*; 15 : 682-686.
7. Ramon Ph, Mallard-Voisin A, Wallaert B et al. Association asthme-reflux gastro-oesophagienne : strategie des exploration paraclinique. *Rev Mal Resp* 1985 ; 2 : 289.
8. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 : 640-647.
9. Irwin RS, Madison JM. Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal'reflux disease. *Am J Med* 2000 ; 108 : 126-130.
10. Irwin RS, Zawacki MD. Accurately diagnosing and successfully treating chronic cough due to gastroesophageal reflux disease can be difficult. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 3131-3138.
11. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized studz of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 3139-3145.
12. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult : the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981 ; 123 : 413-417.

NOUTĂŢI

PACIENŢII CU VALORI TENSIONALE DE 120/80 mmHg NU MAI SUNT CONSIDERAŢI NORMOTENSIVI

Pe 21 mai 2003, s-a publicat un nou ghid terapeutic care shimbă criteriile de încadrare şi atitudinea terapeutică faţă de pacientul hipertensiv. La persoanele peste 50 de ani, tensiunea arterială sistolică peste 140 mmHg este un factor de risc cardiovascular mai important decât valoarea tensiunii arteriale diastolice. Riscul cardiovascular, începând cu 115/75 mmHg, se dublează cu fiecare creştere de 20/10 mmHg. Pacienţii cu tensiune arterială sistolică între 120 şi 139 mmHg sau diastolică între 80 şi 89 mmHg trebuie consideraţi pre-hipertensivi şi necesită măsuri non-farmacologice (schimbarea stilului de viaţă). Diureticele tiazidice sunt droguri de primă linie la pacienţii cu hipertensiune arterială necomplicată. Anumite categorii de risc necesită iniţierea terapiei cu medicamente din alte clase. Anumiţi pacienţi necesită asocieri de antihipertensive pentru atingerea ţintei terapeutice (140/90 sau 130/80 mmHg pentru diabetici sau renali cronici). Dacă valorile tensionale depăşesc cu 20/10 mmHg ţinta terapeutică, se poate iniţia terapia cu asociere de două antihipertensive, din care unul diuretic tiazidic. Acest nou ghid sugerează că valoarea de 120/80 mmHg nu ar mai trebui considerată normală, ci pre-hipertensiune şi pacienţii ar trebui incluşi într-un programde scădere ponderală, renunţare la fumat, reducere a consumului etanolic şi dietă (DASH) : hiposodată, bogată în vegetale, potasiu şi calciu (Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint International Comitee of Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003 ; 989, 19 : 2560-2571).

Sânziana Lovin

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

PARCURSUL TRANSPLANTULUI HEPATIC

F. Grecu
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Chirurgie

RUNNING THROUGH THE LIVER TRANSPLANTATION (Abstract) : An overview of the organization, timing and developing of the liver transplantation is difficult to be made in terms of multiple sequences and a great variety of activities during the developing of such activity. A well-trained transplant team must carry out the potential donor, the liver grafts manipulation and the graft receptor, in the condition of a competitive medical system. A summary presentation, showing the essentials of the proceedings in liver transplantation could be assimilated as a guide of multidisciplinary sequences that leads to the completion of the liver grafting. The common feature of all that means the liver transplantation and generally in organ transplantation is the performance and exactingness. **Key words** : ORGAN DONOR, LIVER GRAFT, GRAFT RECEPTOR

Orice centru de transplant de organ este afiliat la un sistem naţional şi/sau internaţional de evidenţă şi control a acestei activităţi. În România există un organism la scară naţională - **ROMTRANSPLANT** - abilitat cu coordonarea activităţii de transplant de organe şi ţesuturi. Atribuţiile acestuia sunt de a gestiona lista naţională de pacienţi candidaţi la transplant, de a atribui organele şi ţesuturile centrelor de transplant, de a promova donarea de organe şi ţesuturi şi regulile de bună practică pentru utilizarea materialului biologic uman în vederea transplantului, aplicarea acordurilor internaţionale în materie de transplant, stimularea cercetării clinice şi fundamentale în domeniu şi informarea publicului.

Organizarea teritorială este structurată pe centre regionale care cuprind unul sau sau mai multe centre de prelevare şi implant a căror funcţionare implică participarea tuturor specialităţilor clinice şi paraclinice cu dotare corespunzătoare, practic un întreg sistem medical.

TABELUL I
Principalele indicaţii ale transplantului hepatic

Ciroza de diverse etiologii	Hepatita virală, toxică, autoimună
Hepatite fulminante	Toxice, virale etc.
Tumori	Tumori benigne sau unele tumori maligne primitive hepatice
Deficite enzimatice	Oxaloza primară, Hemocromatoza, Deficit G6PDH, Deficit de alfa1-antitripsină etc.
Alte afecţiuni hepatice	Atrezia de căi biliare, Sdr. Budd-Chiari, Colangita sclerozantă, Parazitoze, Polichistoza hepatică etc.
Retransplant	Nonfuncţie primară de grefon, Rejet cronic etc.

La scurt timp după considerarea transplantului hepatic ca metodă terapeutică eficientă, numărul pacienţilor care au fost îndrumaţi spre această modalitate de tratament a crescut exponenţial. Transplantul hepatic a evoluat rapid spre **lărgirea spectrului de indicaţii** (3). În majoritatea cazurilor el constituie ultima resursă terapeutică pentru bolnavii aflaţi în stadiul terminal al suferinţei hepatice - ciroza (tabel I).

Evaluarea unui pacient candidat la transplant hepatic trebuie să stabilească în primul rând dacă transplantul este cea din urmă resursă terapeutică, care este beneficiul transplantului pentru pacient şi să aprecieze dacă acesta poate suporta în condiţii bune intervenţia chirurgicală de înlocuire a ficatului.

Bilanţul iniţial pretransplant este complex şi cuprinde de la date generale (măsurători antropometrice, context psiho-social, familial etc), istoricul şi starea clinică actuală cu tratamentele în curs, până la bilanţul în detaliu pe aparate şi sisteme (evaluare biochimică, biologică, imagistică), consulturi de specialitate (stomatologic, ORL, psihologic-psihiatric etc.), bilanţ serologic, evaluarea statusului immunologic (grup sanguin, grup HLA, anticorpi anti-HLA) şi consultul anestezic. Acest bilanţ este început de către medicului referent hepatolog şi definitivat de către echipa de transplant.

Diagnosticul de gravitate a afectării hepatice se bazează în principal pe scorul Child-Pugh (tabel II) aplicabil cirozei.

Scorul Child-Pugh > B7 este principala condiţie pentru înscrierea pe lista de aşteptare. Pentru tumorile hepatice, deficitele enzimatice, rejetul cronic etc, includerea pe lista de aşteptare vizează şi categoria A (3). Criteriul de gravitate se ia în considerare şi pentru afecţiunile asociate.

În funcţie de acest diagnostic de gravitate se decide înscrierea pe lista de aşteptare în regim de urgenţă sau normal. Se ţine seama de faptul că şansele unui pacient de a primi un grefon depind de multipli factori (disponibilitatea grefoanelor în reţeaua regională sau naţională şi performanţa sistemului de prelevare de organ, frecvenţa grupei sanguine în populaţia generală etc.)

TABELUL II
Scorul Child-Pugh
(A= 5-6, B= 7-9, C= >9)

Encefalopatia	absentă	1
	moderată	2
	severă	3
Ascita	absentă	1
	moderată	2
	severă	3
Bilirubina mg/dl	<2	1
	2 - 3	2
	>3	3
Albumina	>3,5	1
	2,8-3,5	2
	<2,8	3
Indicele de protrombină	>70%	1
	40-70%	2
	<40%	3

Dignosticul de operabilitate are în vedere pe lângă stadiul evolutiv al afecţiunii hepatice şi contextul patologic al pacientului, foarte frecvent ciroza hepatică antrenând numeroase complicaţii sistemice. Aceste complicaţii pot constitui contraindicaţii temporare sau definitive pentru înscrierea pe lista de aşteptare. O eventuală amânare a înscrierii este justificată de tratamentele necesare pentru înlăturarea acestor complicaţii şi ameliorarea stării generale a pacientului (3).

Concluzia acestui prim bilanţ aparţine echipei de transplant: înscrierea pe lista de aşteptare, modalitatea de înscriere, prioritatea pe lista proprie.

Din momentul înscrierii pe lista de aşteptare a unui centru şi în registrul naţional, candidatul la transplant hepatic poate beneficia de transplant începând din prima zi sau după luni sau chiar ani de zile. Pe parcursul acestei aşteptări pacienţii sunt reevaluaţi periodic de către echipa de transplant la intervale de timp stabilite de aceasta.

Sursa grefonului pentru transplantul hepatic o constituie in principal donatorul cadaveric - pacient în stare de moarte cerebrală. Donatorii cadaverici reprezintă doar 0,34% (1) din totalul deceselor în ţările Comunităţii Europene. Între 15 şi 25 donatori / milion locuitori / an este media activităţii sistemelor de transplant de organ în Europa şi SUA (4) . Cele mai frecvente cauze de deces la donatori sunt accidentele vasculare cerebrale, traumatismele şi sinuciderile. Din totalul potenţialilor donatori înregistraţi, 45% nu sunt prelevaţi - context patologic, grefon necorespunzator, refuzul familiei etc. (1). Donatorul viu (soluţie alternativă puţin utilizată ce reprezintă mai puţin de 4% din totalul transplantului hepatic) permite utilizarea doar a unui lob hepatic (lobul drept pentru transplantul la adult), a lobului stâng sau doar a două segmente pentru transplantul pediatric. Cu excepţia unei tehnici chirurgicale foarte pretenţioase şi cu limitele impuse de particularităţile anatomice ale vascularizaţiei grefonului, avantajele donatorului viu sunt reprezentate de timpul suficient de organizare şi ischemia redusă a grefonului cu rezultate funcţionale excelente. Penuria de grefoane a impus utilizarea tehnicii "split" de împărţire a unui grefon cadaveric integral la doi primitori - de regulă un adult şi un copil. In afară de transplantul cu ficat uman (alogrefa) rămâne în discuţie încă transplantul cu ficat animal (xenogrefa) în ciuda numeroaselor controverse generate de aspectul imunologic, riscul bolilor transmisibile de la animale (zoonoze), problemele de deontologie medicală etc. (8).

Transplantul cu ficat uman cadaveric acoperă peste 90% din cazuri în statisticile actuale. **Donatorul cadaveric**, este evaluat în vederea certificării morţii cerebrale, a viabilităţii organelor pentru transplant şi a eventualelor contraindicaţii pentru utilizarea materialului biologic pentru transplant (8).

Absenţa oricărei activităţi bioelectrice a creierului (încetarea tuturor funcţiilor nervoase superioare), ca urmare a deteriorării grave şi ireversibile a acestuia, este afirmată pe baza unui examen clinic neurologic complet, dublat de cel puţin o explorare funcţională neurologică - electroencefalografia, potenţiale evocate - la care în funcţie de particularităţile cazului se efectuează suplimentar o explorare hemodinamică (doppler transcranial, arteriografie cerebrală) sau scintigrafia cerebrală (1, 4,6). Noţiunea de moarte cerebrală este bine fundamentată ştiinţific. Diagnosticul este certificat de specialişti neurologi, reanimatori, neurochirurgi, în conformitate cu prevederile legale.

Evaluarea donatorului din punct de vedere biochimic şi biologic se face pe baza datelor de laborator deja existente şi vizează funcţia hepatică, renală, respiratorie şi metabolică (6). Testele se repetă la intervale regulate pe parcursul reanimării. Statusul anatomic al grefonului hepatic se apreciază şi prin explorări imagistice (ecografie, CT, angiografie). Serologia virală, markeri de infecţie acută sau cronică fungică, bacteriană sau parazitară, sunt de importanţă capitală pentru declararea donatorului. Din punct de vedere imunologic, obligatorii pentru transplantul hepatic sunt grupele sanguine ABO şi Rh. Tiparea HLA are valoare orientativă şi prognostică; aceasta este solicitată expres doar pentru primitorii imunizaţi.

Măsuri specifice de reanimare se instituie în paralel cu bilanţul donatorului şi sunt adaptate condiţiei acestuia. Aceste măsuri sunt axate pe combaterea modificărilor fiziopatologice antrenate de încetarea funcţiei creierului (6). Protezarea respiratorie şi susţinerea hemodinamică cu menţinerea unei tensiuni arteriale sistemice peste 80/50 mmHg sunt esenţiale. Contextul patologic al donatorului, durata reanimării şi parametrii funcţionali pe perioada reanimării influenţează decisiv calitatea grefonului hepatic.

Fişa donatorului (2) cuprinde datele antropometrice, antecedente patologice, cauza morţii cerebrale, durata reanimării, parametrii respiratori, hemodinamici şi medicamente utilizate pe perioada reanimării, precum şi rezultatele în dinamică ale bilanţului biochimic, biologic şi infecţios şi nu în ultimul rând grupul sanguin şi configuratia HLA (1). Pe baza acestei fişe de evidenţă a donatorului se face propunerea de grefon la eşalonul naţional (registrul naţional de donatori).

Alocarea grefonului (4,8,) unui centru regional de transplant se realizează de către coordonatorul naţional care consultă lista naţională de aşteptare, ţinând seama de mai multe criterii (fig. 1).

Centrul de transplant este înştiinţat de propunerea de grefon şi ia **decizia de prelevare** - are posibilitatea de a accepta sau nu grefonul. Din momentul luării deciziei de prelevare, echipa de prelevare este mobilizată cu toate materialele necesare intervenţiei chirurgicale, pentru deplasarea la spitalul unde se află donatorul. La acest moment este deja stabilită ora intervenţiei chirurgicale de prelevare în acord cu celelalte echipe, sunt prevăzute mijloacele de transport, modalitatea de legătură cu serviciul pentru comunicarea ultimelor detalii cu privire la donator şi grefon (chiar pe parcursul intervenţiei de prelevare).

Coordonatorul din spitalul unde se află donatorul are obligativitatea de a asigura sincronizarea transportului şi primirea echipelor de prelevare precum şi pregătirea sălii de operaţie pentru derularea în cele mai bune condiţii a prelevării şi condiţionării grefonului. Deplasarea tur-retur a echipelor de prelevare beneficiază de toate priorităţile indiferent de mijloacele de transport. Coordonatorul de prelevare este cel care menţine legătura între toate componentele sistemului de prelevare şi asigură derularea în condiţii optime a tuturor activităţilor, având evidenţa tuturor datelor despre donator, grefon, până la desfasurarea operaţiei de implant şi evoluţia primitorului.

Clampajul aortic şi **debutul refrigerării grefonului** reprezintă startul în cursa contra cronometru până la repunerea în circuitul sanguin al primitorului - ficatul suportă 10-12 ore de ischemie rece (7). Din acest motiv, încă dinaintea debutului refrigerării organului, echipa de implant care ţine legatura permanentă cu echipa de prelevare atribuie grefonul unui pacient aflat pe lista proprie de aşteptare a centrului şi apelează primitorul. Acestuia i se asigură transportul rapid la spital.

Pregătirea primitorului implică un bilanţ biochimic şi biologic uzual şi radiografie toracică, baie în antiseptice, evacuare şi decontaminare digestivă, asigurarea rezervei de sânge. Reevaluarea dosarului de către echipa de implant împreună cu medicul anestezist este ultima etapă pregătitoare înaintea debutului intervenţiei (3).

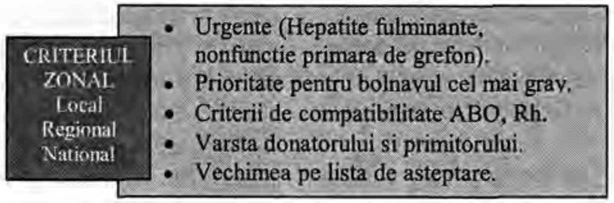

CRITERIUL
ZONAL
Local
Regional
National
• Urgente (Hepatite fulminante, nonfunctie primara de grefon).
• Prioritate pentru bolnavul cel mai grav.
• Criterii de compatibilitate ABO, Rh.
• Varsta donatorului si primitorului.
• Vechimea pe lista de asteptare.

Fig. 1. Criterii de atribuire a grefonului

Sosirea echipei de prelevare cu grefonul hepatic coincide în general cu debutul operaţiei la primitor.

Un ultim aport al echipei de prelevare este **pregătirea grefonului** pentru implant ce se realizează în acelaşi timp cu hepatectomia la primitor. Disecţia şi identificarea variantelor anatomice vasculare ale grefonului, eventuale reconstrucţii vasculare, eliminarea masei de ţesuturi inutile de pe grefon, reprezintă scopul principal al acestei pregătiri "ex vivo".

Concomitent cu pregătirea grefonului are loc **hepatectomia la primitor** - etapa chirurgicală de înlăturare a ficatului bolnav - a cărei variantă tehnică anticipează tehnica implantului : hepatectomia cu rezecţia segmentului corespunzător de venă cavă inferioară (tehnica clasică), sau hepatectomia fără rezecţia venei cave, ce presupune implantul grefonului dupa tehnica "piggy back" (implantarea extremităţii superioare a venei cave a grefonului la nivelul venelor suprahepatice ale primitorului după hepatectomie), tehnică adoptată în prezent de majoritatea echipelor de transplant (3). Tehnicile chirurgicale utilizate necesită condiţii speciale de anestezie cu sau fără derivarea externă a circulaţiei sanguine.

Implantul grefonului (3) la primitor comportă câteva variante : utilizare de grefon integral sau parţial (după "split" sau hepatectomie pe grefon), transplant ortotopic (grefonul luând locul anatomic al ficatului nativ) sau transplant heterotopic (grefa auxiliară - fără înlăturarea ficatului nativ).

Cu excepţia primitorilor imunizaţi la care **terapia imunosupresoare** începe preoperator, în mod obişnuit imunosupresia debutează cu două doze de corticoizi : prima administrată câteva minute înainte de declampajul grefonului inclus în sistemul circulator al primitorului şi o a doua la sfârşitul operaţiei. Tratamentul imunosupresiv propriu-zis este administrat după protocoale dinainte stabilite, cu doze adaptate fiecărui caz în parte. Ca substanţe de bază se utilizează anticalcineurinele (Ciclosporina, FK 506) administrate din primele 4 ore pe patul de reanimare, în asociere cu corticoizi (3). Dacă la început profilaxia rejetului necesită doze mari de imunosupresoare, stabilite în funcţie de concentraţia plasmatică reziduală, după 2-3 săptămâni de la transplant medicaţia imunosupresoare este diminuată până la doze de întreţinere (de regulă renunţându-se la corticoizi).

Rezultatele transplantului hepatic sunt net favorabile, fapt ce justifică eforturile echipei de transplant şi costurile acestui procedeu terapeutic. Evoluţia favorabilă în perioada imediată postimplant este întâlnită la peste 80% din cazuri şi este condiţionată de reluarea funcţiei grefonului hepatic. Aceasta este apreciată clinic pe baza trezirii spontane din anestezie, reluarea diurezei şi ulterior prin ameliorarea spectaculoasă a probelor fucţionale hepatice, a funcţiei renale, îmbunătăţirea rapidă a stării generale a pacientului etc. În limbajul comun s-ar putea spune că pacientul "reînvie". După 2-5 zile de reanimare urmează încă 3-4 zile de terapie intensivă după care se revine într-un salon obişnuit. Spitalizarea unui pacient transplantat hepatic variază în cazul unei evoluţii favorabile între 2 şi 4 săptămâni. După externare majoritatea pacienţilor îşi doresc o reinserţie familială, socială şi profesională, simţindu-se eliberaţi de coşmarul suferinţei hepatice.

Morbiditatea posttransplant hepatic (tabel III) se dezvoltă în proporţie covârşitoare în relaţie cu terapia imunosupresoare.

Posttransplant pacientul devine subiectul unei supravegheri atente din partea echipei de transplant, din partea medicului hepatolog referent şi a medicului de familie cu scopul depistării precoce a unei disfuncţii de organ sau a oricarei complicaţii în contextul tratamentului imunosupresor.

Supravieţuirea şi calitatea vieţii posttransplant sunt net superioare comparativ

TABELUL III
Morbiditatea posttransplant

Morbiditate	Rejet acut, rejet cronic, GVHD.	Complicaţii infecţioase	Patologie neoplazică	Patologie cardio-vasculară	Recidiva afec ţiunii iniţiale (hepatita virală
Tratament	Corticoizi Ac. monoclonali Retransplant	Antibiotice Antimicotice Antivirale	Chimioterapie Radioterapie Chirurgie	Angioplastii, Pontaj vascular, Hipolipemiante	Tratament antiviral, Retransplant

cu cele ale pacienţilor care nu pot beneficia de acest tratament. Statistici Etablissement Francais de Greffes arată o supravieţuire la 1 an, 3 ani şi 10 ani de 76%, 71% şi 59%.

Transplantul hepatic se extinde ca o metodă terapeutică eficace pentru hepatopatiile cronice şi formele fulminante de hepatopatii acute. Organizarea transplantului hepatic constituie piatra de încercare pentru echipa ce debutează în acest domeniu de înalta performanţă. Condiţia primordială pentru efectuarea transplantului este procurarea unui grefon hepatic viabil. Aspectele tehnice chirurgicale ale transplantului sunt bine puse la punct în special prin tehnica "piggy back". Anestezia, reanimarea şi îngrijirile postoperatorii sunt foarte importante pentru succesul transplantului. În materie de profilaxie antirejet miracolul unui agent imunosupresor "ideal" se lasă încă aşteptat.

BIBLIOGRAFIE

1. ***. Etablissement Français de Greffes. *Guide de la Coordination Hospitaliere de Prelevement*. Paris: Edition Mars, 1998.
2. Grecu F. Le parcours de la transplantation hépatique. Mémoire AFSA transplantation d'organes 1999-2001. Service de Chirurgie Générale et Transplantation Multiorganes, CHU de Hautepierre, Strasbourg.
3. Busutil R, Klintmalm G. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1st edition, 1996.
4. ***. Fondacio Bosch et Gimpera. *TPM Manual of Transplant Coordination*. Barcelona: Les Heures, Universitat de Barcelona, 2001.
5. Cinqualbre J, Wolf P, Jaeck D. *Transplantation d'organes*. Paris: Elsevier, 1992.
6. Pottecher T. *Réanimation du sujet en état de mort encéphalique en vue de prélevements d'organes*. Paris: Elsevier, 1988.
7. Norman J. *Organ perfusion and preservation*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1968.
8. Andronikof M. *Transplantation d'organes et éthique chrétienne : l'éthique, la mort, et le corps dans une perspective orthodoxe*. Paris: Editions de l'Ancre, 1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

MUCOVISCIDOZA: CADRU NOSOLOGIC, FACTORI DE RISC, ALGORITM DE DIAGNOSTIC, PRINCIPII TERAPEUTICE

Antigona Trofor
Universitatea deMedicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facutatea de Medicină Stomatologică
Disciplina de Pneumoftiziologie

MUCOVISCIDOSIS: BACKGROUND, RISK FACTORS, DIAGNOSIS STRATEGY, TREATMENT PRINCIPLES (Abstract): Known as a sistemic disease, genetically conditioned, mucoviscidosis or cystic fibrosis brings together chronic obstructive bronchopaty, manifested since early childhood, chronic bronchial infection especially with pseudomonas or staphylococcus aureus, pancreatic impairemet and a high clorum ratio in sweats. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is inducing the disease, 1 of 20 caucasians being carriers of this marker. Positive diagnosis is suggested when respiratory and digestive symptoms meet fertility disfunction and "salty kiss" due to sodium - clorure disorders and confirmed by chest X-ray, spirogram, bacteriologic exam of sputum, genetic analysis and positive tests of the pancreatic enzymes and sweat's test. As regards terapeutical solutions, besides antibiotics required in infectious exacerbation, corticotherapy, kinesiterapy and α dornasis given in aerosols to improve bronchial mucosa's clearance, also substitutes of pancreatic enzymes and hypercaloric diet are to be considered. In the last two decades, lung transplant appeared to be as an alternative to improve poor prognosis of this disease. Recent studies reported that life expectancy in cystic fibrosis will increase from 28 years in the '90s to 40 years in the next 20 years. **Key word**: MUCOVISCIDOSIS, SWEAT TEST, LUNG TRANSPLANT

Maladie sistemică, cu transmitere autosomal recesivă, *mucoviscidoza* reuneşte următoarele elemente constante de diagnostic: bronhopneumopatie cronică obstructivă manifestă în copilărie şi la adultul tânăr, infecţii bronşice cronice cu *Pseudomonas aeruginosa* sau *Staphylococcus aureus*, cu exacerbări recurente, insuficienţă pancreatică, mai evidentă la copil, istoric familial de mucoviscidoză şi creşterea concentraţiei de clor în secreţia sudorală de peste 80 mEq/l la adulţi (respectiv peste 60 mEq/l la cei cu vârste mai mici de 20 de ani)(4).

În egală măsură este folosit şi termenul de *fibroză chistică* (FC) pentru individualizarea acestei entităţi clinice. Mai rar, s-a utilizat şi denumirea de *anomalie de transfer membranar al clorului*, ceea ce sugerează defectul fundamental al maladiei (3).

Existenţa bolii a fost semnalată pentru prima dată în 1936, de către Fanconi, Uchlinger şi Knauer (10) primii care stabilesc corelaţii între bronşiectazii şi aspectul anatomic particular al pancreasului. Abia în 1938, Andersen prezintă primele 49 de cazuri de mucoviscidoză, individualizate ca o entitate distinctă. La acel moment, diagnosticarea mucoviscidozei reprezenta automat condamnarea la moarte, în termen scurt. Un moment important a fost realizat în 1953, o dată cu descoperirea unor concentraţii crescute de sodiu şi clor în sudoare la aceşti pacienţi, iar, în 1959, s-a introdus testul standard de detectare a anomaliilor sudorale, ceea ce a reprezentat o contribuţie majoră la identificarea suspecţilor homozigoţi bolnavi.

Considerată şi în prezent cea mai importantă cauză de mortalitate datorată unei boli genetice, mucoviscidoza a constituit până nu demult obiectul de preocupare exclusiv al specialiştilor pediatri. Ameliorarea prognosticului acestor pacienţi, precum şi creşterea duratei de supravieţuire, situată între 30 şi 40 de ani, realizate în anii '90, au transferat această afecţiune pediatrică în câmpul de activitate al pneumologiei.(15)

Conceptul de consult de specialitate pentru mucoviscidoză într-un centru de pneumologie trebuie legat atât de necesitatea unei abordări multidisciplinare, cât şi de coordonarea cazurilor de către specialişti cu experienţă vastă în domeniu.

Particularităţile pe care le implică manifestările mucoviscidozei la adulţi sunt dominate de problemele ridicate de complicaţiile respiratorii severe. Patologia digestivă, cu excepţia hepatopatiei cronice şi a diabetului zaharat, este mai puţin evidentă decât la copil. Nu sunt de ignorat însă inconvenientele legate de fertilitate şi integrarea socio-profesională, aspecte cu răsunet profund asupra calităţii vieţii.

FACTORI DE RISC ; NOŢIUNI DE GENETICĂ

Mucoviscidoza este cea mai frecventă cauză de boli pulmonare cronice la copii şi adulţi tineri. Ea afectează cu precădere populaţia caucaziană (1 din 2000 de indivizi) şi constituie pricipala anomalie ereditară fatală la acest grup. Unul din 20 de caucazieni sunt purtători ai genei fibrozei chistice. Aceştia sunt însă asimptomatici. Boala se întâlneşte mai rar la rasa neagră (1 din 17000 de nou-născuţi vii) şi excepţional la asiatici (1 din 55000 de nou-născuţi vii).

Aproximativ jumătate dintre copiii cu fibroză chistică mor înainte de a atinge vârsta de 20 de ani. În SUA, circa 1/3 din cei 30.000 de pacienţi cu acest diagnostic ating vârsta adultă. (7)

Boala se transmite autozomal, fără diferenţe între sexe, şi recesiv, din doi părinţi heterozigoţi existând un risc de 25% de descendenţi homozigoţi.

Progresele realizate în ultimii ani în domeniul biologiei moleculare au permis elucidarea aspectelor genetice ale mucoviscidozei. A fost identificată gena fibrozei chistice, care codifică un polipeptid format din 1480 de aminoacizi : CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Acesta are ca elemente caracteristice două secvenţe repetabile : una dintre ele cu proprietatea de a facilita traversarea membranară, iar cealaltă conţine componente ale unui nucleotid legat de ATP. Gena este localizată la nivelul braţului lung al perechii a 7-a de cromosomi.

Au fost relevate peste 300 de mutaţii ale CFTR (5), 70% dintre ele corespunzând unei deleţii specifice DELTA F508, ceea ce are ca rezultat absenţa fenilalaninei din proteina codificată de gena FC. S-au raportat mutaţii la aproximativ 85 % dintre pacienţii cu fibroză chistică, în majoritatea acestora fiind implicat tipul 508, în stare homozigotă (50%) sau heterozigotă .

FIZIOPATOLOGIE

Înţelegerea mecanismelor fiziopatogenice ale bolii a devenit posibilă datorită analizei modificărilor produse la nivelul ductelor glandelor sudoripare ale pacienţilor cu mucoviscidoză. Astfel, s-a constatat un gradient de potenţial electric transepitelial superior la aceşti pacienţi, comparativ cu subiecţii normali. Studii aprofundate ale conductanţei electrice transmembranare au permis concluzia că ductele sudoripare ale bolnavilor de mucoviscidoză sunt impermeabile pentru ionii de clor (3).

Aceste constatări au fost extrapolate şi la nivelul epiteliului căilor aeriene, studiindu-se modificările aparatului secretor aerian, dat fiind faptul că 95 % dintre pacienţi decedează prin insuficienţă respiratorie gravă.

Rezultatele au demonstrat că celulele epiteliului respirator izolate de la pacienţi cu mucoviscidoză au un deficit de proteinkinază de care depinde conductanţa pentru ionii de clor prin membrana lor apicală. În plus, studii recente (7) vin să completeze aceste date prin menţiunea că mutaţiile de tip DELTA F508 determină deficitul funcţional al proteinei ce reglează transportul membranar al clorului.

Cantitatea şi compoziţia lichidului de la nivelul tractului respirator sunt dependente de procesul de transport electrolitic transmembranar (13). Disfuncţia acestui proces are drept consecinţă anomaliile clearanceului mucociliar. Epiteliul respirator nu furnizează o cantitate suficientă de apă necesară peliculei protectoare de suprafaţă şi astfel se acumulează mucus aerian în exces.

Secreţiile aeriene devin consistente şi obstruează căile aeriene. Una din consecinţele cele mai severe ale obstrucţiei ductelor respiratorii este predispoziţia la infecţii recurente respiratorii. Dacă iniţial germenii implicaţi sunt patogeni obişnuiţi, după vârsta de 12 ani, predomină colonizarea cu Pseudomonas aeruginosa (izolat din sputa a 90% din pacienţii adulţi cu mucoviscidoză).

Această predilecţie a determinărilor infecţioase pulmonare în mucoviscidoză pentru Pseudomonas se explică prin capacitatea germenului de a adera la membrana apicală a celulelor epiteliale aeriene, unde interacţionează cu glicoproteinele şi mucinele. Persistenţa patogenului în tractul respirator se datorează şi proprietăţii sale de a elabora elastază, o metaloprotează neutră cu rol de a elibera fierul necesar acestui bacil. Elastaza este o protează capabilă de a realiza hidroliza anticorpilor de tip IgG cu ajutorul cărora macrofagele îndeplinesc în condiţii optime fagocitarea şi distrugerea Pseudomonas aeruginosa.(7)

Prezenţa Pseudomonas în structurile aeriene va creşte afluxul de neutrofile în căile aeriene distale, ca urmare a stimulării produse sub acţiunea citokinelor (C5a şi IL8) eliberate de macrofagele activate. În acest mod, se vor amplifica efectele nocive proteazice şi oxidative pulmonare existente deja în mucoviscidoză.

Capacitatea Pseudomonas de a produce exoproteine de tipul elastazei se traduce prin deprecierea mecanismelor de apărare ale gazdei, datorită clivajului realizat de această proteină bacteriană la nivelul substratului conjunctiv al căilor aeriene. În acest mod, Pseudomonas contribuie la apariţia leziunilor bronşiectatice (7).

ASPECTE CLINICE

Tabloul clinic al mucoviscidozei este complex, dominat de semne clinice de afecţiune bronhopulmonară cronică şi de semne digestive cu evoluţie trenantă. Alături de acestea se mai întâlnesc infertilitatea masculină cu azoospermie, litiază renală, manifestări neurologice variate, anosmie, deficit de vitamină A etc.(16)

Manifestări clinice respiratorii

La naştere, plămânii pacienţilor cu fibroză chistică pot fi normali din punct de vedere morfologic. Implicarea pulmonară se poate produce oricând pe parcursul vieţii prin simptome cu grad variabil de severitate.

Astfel, boala poate debuta acut printr-o pneumonie stafilococică sau insidios, prin tuse persistentă restantă după o infecţie a căilor aeriene respiratorii. Infecţiile aeriene din mucoviscidoză se individualizează prin faptul că pe fondul unei banale infecţii virotice, se instalează rapid tusea productivă şi ulterior survine colonizarea bacteriană, cel mai adesea cu P. aeruginosa. O altă trăsătură specifică este recurenţa acestor exacerbări infecţioase.

Alte manifestări respiratorii descrise în fibroza chistică sunt : bronhoreea cronică, hemoptiziile, bronhospasmul, aspectul distrofic al toracelui, hipocratismul digital.

La nivelul căilor aeriene superioare se

pot observa frecvente rinofaringite, polipoză nazală şi sinuzite.

Manifestări clinice digestive

La adult, acestea sunt mult mai discrete decât la copil. Principalele aspecte întîlnite sunt insuficienţa pancreatică exocrină şi afectarea hepatică cronică.

Rareori, se produce pancreatita acută şi poate fi cauzată de abuzul de antibiotice din clasa tetraciclinelor.(4)

În 42% din cazuri, testul de toleranţă la glucoză este anormal, dar glicozuria este mult mai rar întâlnită iar frecvenţa diabetului zaharat clinic manifest, îndeosebi în forma sa noninsulino-dependentă este sub 5%.

S-au mai descris colelitiaza (6-12%), ciroza biliară, creşteri ale unor enzime hepatice (fosfataza alcalină), malabsorbţia acizilor biliari (cu creşteri de acid oleic şi palmitoleic atât în ser cât şi la nivelul membranei eritrocitare şi plachetare), ileus stercoral (un sindrom de obstrucţie intestinală distală cu colici dureroase, distensie abdominală, constipaţie ; la palpare se decelează o masă mobilă în fosa iliacă dreaptă)(16).

De asemenea, se mai întâlnesc invaginaţii intestinale, prolaps rectal şi reflux gastro-esofagian. Acesta din urmă poate contribui la agravarea bronhopneumopatiei cronice din fibroza chistică.(4)

Manifestări la nivelul sistemului reproductiv

Maturarea sexuală este întârziată în formele severe de boală, iar funcţia sexuală este de cele mai multe ori compromisă. Tubii seminiferi sunt incomplet dezvoltaţi şi ductele deferente sunt obstruate. Sterilitatea masculină se întâlneşte în 90% din cazuri, însoţită de azoospermie. La femei, menarha se produce tardiv. Mucusul cervical are o consistenţă crescută, fertilitatea este redusă, iar dacă totuşi intervine o sarcină, riscul major al fătului, dar şi al pacientei gravide cu mucoviscidoză trebuie luat în calcul.

Alte manifestări clinice mai rare

Inconstant, au fost raportate : artropatii inflamatorii, diverse manifestări neurologice (poliradiculonevrite ca urmare a deficitului de vitamină E, ataxie), manifestări senzoriale (hipoacuzie iatrogenă, cauzată de aminoglicozide, hemeralopie, prin deficit de vitamină A, anosmie)(3).

DIAGNOSTICUL PARACLINIC

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR al fibrozei chistice este susţinut de :

- *izolarea Pseudomonas aeruginosa din spută,* la pacienţi cu BPOC.
- *hipoxemia* relevată prin studiul gazelor sanguine arteriale.
- *explorarea funcţională respiratorie* care denotă o reducere a capacităţii vitale forţate, a capacităţii pulmonare totale, "air-trapping" şi o reducere a capacităţii totale pulmonare de difuziune. În formele avansate de boală disfuncţia ventilatorie este de tip mixt (12).

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC

- *examenul radiologic pulmonar* reliefează hiperinflaţia toracelui, opacităţi lineare ce corespund îngroşării interstiţiului pulmonar, mici opacităţi rotunde periferice şi focare atelectatice, precum şi bronşiectazii (îndeosebi chistice).
- *examenul tomodensitometric toracic* este util pentru a confirma dilataţiile bronşice.

De menţionat distribuţia inegală a afectării radiografice pulmonare, cu implicarea disproporţionată a lobilor superiori (8).

METODE SPECIFICE DE DIAGNOSTIC

- *testul sudoral,* test standard în diagnosticul de fibroză chistică, se bazează pe determinarea electroliţilor sudorali, ca urmare a stimulării cu pilocarpină a secreţiei sudorale, pe o suprafaţă cutanată limitată, la nivelul antebraţului. Pentru determinările electrolitice este necesară recoltarea a minimum 100 ml de sudoare. Sunt considerate patognomonice pentru diagnostic valori ale clorului mai mari de 60mEq/l la copil şi de peste 80 mEq/l la adult. În general, valorile clorului depăşesc pe cele ale sodiului la pacienţii cu mucoviscidoză, în timp ce la subiecţii normali se întâlneşte situaţia inversă.(2) Diagnosticul cert este obţinut prin două testări succesive pozitive.
- *studiul diferenţelor de potenţial (ddp) între mediul intra şi extracelular de la nivelul mucoasei nazale.* Valorile acestora în alte afecţiuni bronho-pulmonare sau la subiecţi normali sunt de 20 mV. În fibroza chistică, ddp ajung la 50 mV.
- *ancheta genetică* a subiectului şi a familiei sale poate releva şi alte cazuri de boală sau existenţa de purtători ai CFTR.
- *alte teste biologice*: tripsinemia, lipazemia, determinarea coeficientului de absorbţie intestinală a lipidelor, au un rol adjuvant pentru diagnostic.

DIAGNOSTICUL ANATOMO-PATOLOGIC se bazează pe un cumul de date : leziuni de bronşită cronică, bronşiectazii, fibroză peribronhică şi parenchimatoasă, atelectazii, iar în fazele avansate de boală, cord pulmonar. La acestea se adaugă fibroză miocardică, fibroză pancreatică, steatoză hepatică sau hepatită cronică, tubi seminiferi subdezvoltaţi, şi ducte deferente obstruate de secreţii aderente, groase.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Abordarea diagnostică a fibrozei chistice la adult presupune un *diagnostic pozitiv clinic,* susţinut în prezenţa semnelor respiratorii, digestive şi a tulburărilor de fertilitate, asociate cu hipocratism digital, pierderi cloruro-sodice şi "sărutul sărat". Din punct de vedere intelectual, aceşti pacienţi sunt de obicei, normal dezvoltaţi (16).

În etapa următoare se efectuează o serie de teste şi explorări paraclinice (examenul bacteriologic al sputei, dozarea sanguină a enzimelor pancreatice, radiografia pulmonară, spirograma), menite să ateste diagnosticul de mucoviscidoză.

Confirmarea fibrozei chistice o reprezintă testele sudorale pozitive, corelate şi cu rezultatele anchetei genetice a subiectului.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Practic, mucoviscidoza trebuie separată de alte condiţii patologice în care elementul central este reprezentat de către bronşiectazii. În acest grup de afecţiuni se încadrează :

- alte cauze de *bronşiectazii primitive*: infecţii virale sau bacteriene din mica copilărie neglijate, rujeola, tusea convulsivă, hipo sau agammaglobulinemia ereditară, sindromul dischinetic ciliar. Toate aceste entităţi au comun caracterul difuz al leziunilor, alături de bronhoreea purulentă cronică, însoţită de deformări ale toracelui, hipocratism digital şi modificări radiologice pulmonare difuze, severe. În evoluţie se instalează insuficienţa respiratorie cronică.
- *dilataţiile bronşice secundare* - se descriu în cadrul unor afecţiuni bronşice localizate preexistente. Sunt prezente modificări radiologice limitate la teritoriul interesat, iar răsunetul funcţional respirator e mai puţin important. Ele pot beneficia de cură chirurgicală. Printre cauzele secundare de dilataţii bronşice secundare se numără sechelele de tuberculoză, adenopatiile masive care comprimă pereţii bronhici, corpii străini intrabronhici.

Alte posibile diagnostice diferenţiale :

- cu *tuberculoza* - dar examenul bacteriologic al sputei, aspectul radiologic şi contextul epidemiologic vor face posibilă delimitarea.
- cu *astmul bronşic*, în cadrul manifestărilor de insuficienţă respiratorie. Nu trebuie omis faptul că şi în astm pot apare în evoluţie bronşiectazii de lobi superiori.
- cu *abcesul pulmonar*, dar contextul clinic şi radiologic diferit va tranşa diagnosticul.
- cu *BPOC fără fibroză chistică* - dar vârsta mai tânără a pacientului, natura su-

purativă a bolii pulmonare, afectarea multisistemică, alături de frecventele suprainfecţii cu Pseudomonas servesc acestei dosebiri.

COMPLICAŢIILE

Dominante la adult sunt cele pulmonare. Se citează (3) :

- *pneumotoraxul* - cu o frecvenţă de 5-10%. În majoritatea cazurilor (58%) se poate resorbi spontan. În general, această complicaţie survine la persoane cu deficit ponderal important şi cu VEMS< 50%.
- *hemoptiziile* - variabile, de la striaţii sanguinolente, până la cantităţi de 200-600 ml. Apariţia lor este un indiciu de evoluţie nefavorabilă a bolii. Prognosticul pe termen scurt este bun, dar pe termen lung dat fiind potenţialul mare de recidivare, boala va lua un curs nefavorabil.Se întâlnesc la 8% din pacienţi.
- *atelectaziile* - de obicei lobare, sunt cauzate fie de o aspergiloză bronhopulmonară alergică (desrisă în 10% din cazuri), fie de alte infecţii supraadăugate, care determină secreţii abundente cu obstruarea ramurilor bronhice prin dopuri muco-purulente.
- *insuficienţa respiratorie preterminală* şi *cordul pulmonar* - în acest stadiu, unii pacienţi dezvoltă cord pulmonar, cu edeme, hepatomegalie etc. Circa 90% dintre ei vor deceda prin insuficienţă respiratorie.

TRATAMENTUL

Tratamentul medical are ca obiectiv abordul terapeutic multidisciplinar, în scopul creşterii duratei de supravieţuire, în centre cu experienţă vastă în domeniu şi integrarea mijloacelor terapeutice în programe de susţinere psihosocială a pacienţilor, în ideea unei conduite adaptate specificului bolii.

TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR PULMONARE

Tratamentul exacerbărilor infecţioase acute - presupune spitalizarea pacientului şi administrarea parenterală a unei asocierei antibiotice potente : amioglicozid şi β lactam sau chinolone şi aminoglicozide, conform antibiogramei (tab. I).

Rezultatul *antibioterapiei* este de cele mai multe ori modest, de reducere a numărului de colonii bacteriene, eradicarea infecţiei fiind o excepţie (17). Administrarea de antibiotice per os este rezervată etapelor de debut ale bolii. Apariţia suşelor de Pseudomonas implică administrarea intravenoasă.(3). Numeroase studii clinice confirmă eficienţa terapiei antibiotice pe bază de aerosoli, adăugate terapiei parenterale, în protocoale cronice, de menţinere. Pe această cale se pot administra aminoglicozide, peniciline cu spectru lărgit, ceftazidim şi tobramycina (tab. I). Tobramycina s-a dovedit eficientă, în doze de 7-15 mg/kg corp, administrată o dată pe zi, timp de 20 de minute (1).

Kineziterapia - drenajul secreţiilor bronhice, prin tehnici pasive (percuţii toracice, compresiuni abdominale, etc) sau active (expirul controlat, reeducarea respiratorie) au un dublu scop, terapeutic şi preventiv, de ameliorare prognostică. Ele se vor completa cu activităţi fizice şi sportive, în măsura posibilităţilor, pentru a creşte performanţa musculară şi implicit respiratorie a pacienţilor (15).

Corticoterapia are rol modulator al proceselor inflamator-imune. Administrarea a 2 mg/kgc de Prednison (maxim 60 mg/zi), o dată la 2 zile, pe perioade de 2-4 ani şi-a dovedit eficienţa la tineri în privinţa ameliorării funcţiei pulmonare, dar cu preţul unor efecte adverse (hiperglicemii, retard de creştere etc.) care nu trebuie ignorate (2).

Asistenţa respiratorie - sub forma oxigenoterapiei nocturne, cu debit scăzut, indicată dacă SaO2 este mai mică de 90%, sau prin mască nazală. Aceasta din urmă permite fluidificarea secreţiilor bronhice, un apetit mai bun, bilanţul caloric pozitiv şi un profil gazometric optim, alături de un somn de calitate.(2).

TABELUL I

Scheme terapeutice antimicrobiene în infecţiile cronice cu *Pseudomonas* ale căilor aeriene

RUTA	ANTIBIOTICUL	COMENTARII
Oral	CIPROFLOXACINĂ 500-750 mg/24 ore	Numai la adulţi
Parenteral (acasă)	AMIKACINĂ 25-50 mg/kgc la 6-8 ore. GENTAMICINĂ 6-10 mg/kgc la 6-8 ore	Nivel plasmatic maxim: 15-30 mg/ml Nivel plasmatic maxim 4-10 mg/ml
Aerosoli	GENTAMICINĂ 20-80 mg/tratament	
Parenteral (spital)	TOBRAMYCINĂ 2,5 mg/kgc la 8 ore plus PIPERACILINĂ (PIPRIL) 100-300 mg/kgc, la6-8 ore (maximum 24 g/24 ore)	Atenţie la insuficienţa renală! Ticarcilina are un conţinut de 3 ori mai mare de sodiu

* după Robert Fick jr.,1994.

Terapia cu α dornază - în încercarea de a crea noi clase de medicamente pentru a ameliora clearance-ul mucociliar, se consideră că α dornaza, administrată sub formă de aerosoli ar îmbunătăţi funcţia pulmonară, reducând numărul spitalizărilor pentru exacerbări severe la pacienţii cu mucoviscidoză. Ea acţionează asupra vâscoelasticităţii secreţiilor aeriene, cu efecte modeste asupra reducerii inflamaţiei aeriene cronice persistente.(9)

TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR DIGESTIVE

Dieta hipercalorică - este cerută de pierderile digestive, statusul infecţios cronic şi cheltuielile calorice suplimentare date de deficitul funcţional respirator. Suplimentarea se va face cu 20-50% faţă de normal, cu o pondere de 30% lipide, cu accent pe cele de origine vegetală ce conţin acizi graşi esenţiali (acid linoleic). Acestea din urmă provin din ulei şi margarină de floareasoarelui, soia şi porumb.(11)

Înlocuirea deficitului pancreatic enzimatic - prin administrarea de extracte pancreatice gastroprotejate (Pancrelipază). Astfel, se vor ameliora tulburările dispeptice, drenajul biliar, apetitul şi deficitul ponderal.

Supliment de vitamine - E, D A,K, dar şi de B_{12}, C, fier şi oligoelemente (cupru, zinc), pentru a contracara pierderile digestive.

Tratamentul chirurgical

Dacă iniţial intervenţiile chirurgicale se limitau la exereze lobare, în ultimele două decenii, şansele de supravieţuire ale pacienţilor cu mucoviscidoză au crescut considerabil prin introducerea transplantului pulmonar.

Criteriile de indicare - ale acestuia sunt :

- antibioticodependenţa ;
- oxigenodependenţa ;
- denutriţia ;
- deficitul respirator sever (VR>75% ; VEMS şi CV< 40%) ;
- scorul Shwachman< 55%.(scorul ia în considerare statusul nutriţional, activitatea fizică, aspectul radiologic şi profilul respirator).

Una din principalele probleme o reprezintă aşteptarea îndelungată a procurării organelor. Circa 50% din candidaţii la transplant pulmonar decedează în acest timp (3). Rezultatele supravieţuirii la 1 şi 2 ani, raportate de echipe de transplant din Anglia şi SUA sunt promiţătoare : între 58 şi 69% (4).

TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

- hemoptizia - este suficient repaosul la pat, antitusivele şi terapia cu antibiotice a infecţiei supraadăugate. Dacă recidivează frecvent, se poate tenta embolizarea arterială, după reperaj prin arteriografie bronşică şi bronhoscopie.

- pneumotoraxul - beneficiază de drenaj chirurgical.

PROGNOSTICUL

S-a îmbunătăţit remarcabil, după anii '80. Date fiind metodele moderne terapeutice enumerate mai sus, în prezent, în ţările dezvoltate, 20-75% dintre indivizii afectaţi de mucoviscidoză ajung la vârsta adultă, iar media de supravieţuire este de 28 de ani (14). Se aşteaptă ca vârsta de supravieţuire a copiilor cu fibroză chistică născuţi în anii 90 să ajungă la 40 de ani, ceea ce reprezintă dublul cifrei de supravieţuire de acum 20 de ani. Şi integrarea socio-profesională a acestora a devenit realizabilă (2): majoritatea au absolvit liceul sau au pregătire superioară, în general la vîrste egale cu ale subiecţilor indemni din generaţia lor şi aproximativ 80% dintre ei desfăşoară activitate profesională în program integral (15). Decesul survine în principal, pe seama complicaţiilor respiratorii (pneumonii, hemoptizii, insuficienţă respiratorie şi cord pulmonar).

BIBLIOGRAFIE

1. Bates RD, Nahata M, Jones J et al. Pharmacokinetics and safety of tobramycin after once daily administration in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1997; 112, 5: 1208-1214.
2. Berkow R. Cystic fibrosis. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 16th ed. Rahway: Merck Res Lab, 196-198.
3. Chazalette JP. Mucoviscidoza astăzi - realităţi şi perspective. in: *Patologia Medicală I-Pneumologie*, Bouvenot G, Devulder B, Guillevin L, Queneau P, Scaeffer A editors. Iaşi: Institutul European, 1998, 138-151.
4. Chestnutt MS,Prendergast TJ, Stauffer JL. Disorders of the airways- cystic fibrosis. in: *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 38 th ed. Conn: Appleton and Lange Stamford,1999, 262-267.
5. Crystal RG. Cystic fibrosis: from the gene to cure. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151 (3 Part 2): S45.
6. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Crit Care Med* 1996; 154: 19-26.
7. Fick RB jr. Cystic Fibrosis and Bronchiectasis. in: *Stein Internal Medicine*. 4th ed. Stein JH editor, part VI Pulmonary and Critical Care Medicine, 1994, 213-221.
8. Fiel SB. Clinical management of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 341: 1070-1074.
9. Geller DE. Aerosol a dornase in cystic fibrosis - is there any role in management patients with early COPD ?. *Pediatric Pneumology* 1997; 24 (2): 155-161.
10. Gilly R, Bellon G. Mucoviscidose. in: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Dorfmann H editor, Paris: Editions Techniques, 1-12.
11. Gilly R, Bellon G. La mucoviscidose. *Rev du Prat* 1990; 40: 17-22.
12. Jud WG, Habbe TG. Distribution of Disease in Cystic Fibrosis- correlation with pulmonary function in adults. *Chest* 1997; 112, 2: 357-363.
13. Koch C, Hréby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 341: 1065-1069.
14. Milla EC. Risk of death in Cystic Fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998; 113, 5: 1230-1235.
15. Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb K. Long-term change in exercise capacity, body mass and pulmonary function in adults with Cystic Fibrosis. *Chest* 1997; 111, 2: 338-344.
16. Penketh AL, Loise A, Mearsis MB. Cystic fibrosis in adolescents and adults. *Thorax* 1987; 42: 526-532.
17. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

NEUROTRANSMIŢĂTORII ŞI DEPENDENŢA DE ALCOOL

Ana Stratone, Carmen Stratone, Fl. Topoliceanu
Univesitatea de Medicină si Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Explorări funcţionale

THE NEUROTRANSMITTERS AND ALCOHOL DEPENDENCE (Abstract): Exist many interactions of the endogenous system with dopaminergic, serotinergic, GABA -ergig, and glutamat - ergic, as well as the role of these interactions in mediating stress response, analgesia and in appearance the alcoholism. Thus pharmacological blockade of the endogenous opioid system by μ or δ opioid receptor antagonists prevents ethanol's activation of the dopamine system and reduces ethanol consumption. The role of genetic factors in alcohol dependency is recognized. The applicability of PET, SPECT, MRS, functional neuroimaging in the study have a very importance, for demonstrates the changes in regional cerebral blood flow at the alcoholics. **Key words:** ALCOHOLISM, NEUROTRANSMITTERS, OPIOID RECEPTORS, FUNCTIONAL NEUROIMAGING (PET, SPECT, MRS)

Considerat un drog psihoactiv, fiind bine cunoscute efectele sale nocive, alcoolul se consumă ocazional sau permanent, provocând unor persoane dependenţă. Implicaţiile alcoolismului sunt grave pentru calitatea vieţii încât dependenţa de alcool preocupă grupe largi de cercetători medici, psihologi, sociologi (1). În literatura de specialitate se discută tot mai frecvent relaţia dintre sistemul opioid endogen şi consumul de alcool (2,3), ca şi implicaţia altor neurotransmiţători în apariţia predispoziţiei la alcoolismul acut şi cronic (4,5,6,7,2).

Opioidele endogene se sintetizează în diverse zone ale creierului din produşi chimici precursori având o serie de roluri fiziologice, dar si patologice. Se cunosc trei sisteme opioide - endorfinic, enkefalinic si dinorfinic. Sistemul opioid intervine în producerea analgeziei, în atenţie şi memorizare, în depresie maniacală şi schizofrenie, în reglarea secreţiilor endocrine, a apetitului şi comportamentului sexual, în apariţia depresiei postpartum, în activitatea locomotorie şi anticonvulsivantă, în reglarea temperaturii corpului, mioză, şoc traumatic, respiraţie, somn, anxietate şi dependenţă faţă de droguri, stări sufleteşti - bună dispoziţie şi comportanment (8).

Dinorfinele, α-neoendorfina şi leu-enkefalina se sintetizează din prodinorfină, enkefalinele şi dinorfinele fiind răspândite în majoritatea zonelor cerebrale (2). β-endorfina provine din pro-opiomelanocortină şi se sintetizează în anumite zone cerebrale - nuclei arcuaţi, nucleii tractusului solitar (2). În hipocamp, cortex frontal, zonă periapeductală, amigdală, nucleu accumbens ca şi în tegmentumul anterior este prezentă β-endorfina (2).

Peptidele opioide au o afinitate diferită pentru cele trei categorii de receptori specifici (Kappa, miu, delta) unele dintre ele putând reacţiona cu două tipuri de receptori. Este cazul β-endorfinei care are afinitate atât pentru receptorii delta (δ) cât şi pentru receptorii mu (μ), în timp ce dinorfinele reacţionează numai cu receptorii kappa (K) sau met şi leu-enkefalinele, ce au afinitate de 10-20 ori mai mare pentru receptorii δ decât pentru receptorii μ (Charner - citat de 2). Eliberarea dopaminei la nivelul nucleului accumbens se datorește interacțiunii receptorilor δ și μ cu endorfinele și enkefalinele, încât administrarea permanentă a alcoolului sau a altor droguri eliberează dopamină la acest nivel cu apariția fenomenului de "recompensă", cu condiția ca sistemul limbic să fie integru morfo-funcțional (9). Activarea dopaminei în zona mezolimbică si relația cu sistemul opioid poate constitui substratul proprietăților stimulente și de plăcere ale etanolului (rol ergotropic) cu apariția stării euforice, a stimulării motorii, a procesului de învățare, a creșterii ingestiei de alcool. Activarea sistemului endogen - GABA-ergic mediază puternic proprietățile sedative (trofotrope) ale etanolului (10). Necesitatea consumului permanent de alcool s-ar datora și participării unor căi nedopaminergice care le facilitează pe cele dopaminergice. Prin intermediul opioidelor endogene etanolul activează neuronii dopaminergici de la nivelul sistemului "de recompensă" (plăcere) ce include zona tegmentară anterioară, aria septală, hipotalamusul, amigdala, nucleul accumbens, cortexul frontal, fapt ce ar explica rolul opioidelor endogene în consumul de alcool (9). Cercetări ale lui Gianoulakis (11), Thiaganajan (3) precizează că etanolul crește eliberarea de β-endorfină la nivelul hipotalamusului, a glandei hipofize, cu apariția unui comportament specific impus de dereglările neuro-endocrine produse prin eliberarea crescută a CRH hipotalamic, a ACTH hipofizar și implicit a hormonilor glucocorticoizi.

Experiențele in vitro au evidențiat eliberarea β-endorfinei din țesut hipotalamic și hipofizar în funcție de cantitatea de etanol utilizată, dozele mici stimulând mai evident eliberarea opioidului (Gianoulakis, Keith - citați de 2), doar pentru 15-20 min., după care valorile revin la cele bazale (efectul bifazic al etanolului asupra eliberării de β-endorfină) ; in vivo nu s-au obținut asemenea rezultate. După administrarea cronică de etanol la șobolan s-a observat o creștere a proopiomelanocortinei (POMC) în hipofiză (2) sau în aceleași condiții experimentale, o reducere a POMC (12). La nivel hipotalamic de asemeni rezultatele sunt contradictorii (2), depind de forma de administrare a etanolului (vapori inhalați, etanol băut sau adăugat în alimente) și de specia utilizată în experiment. Consumul de scurtă durată al alcoolului stimulează în creier eliberarea β-endorfinelor, și un comportament specific, administrarea cronică a acestui drog, reduce sinteza și eliberarea β-endorfinelor ducând prin "întărire negativă" la continuarea ingestiei de alcool (2). Administrarea alcoolului o perioadă scurtă de timp crește concentrația met—enkefalinei în nucleii striați și hipotalamusul de șobolan, în timp ce prelungirea administrării alcoolului scade met-enkefalina în majoritatea zonelor creierului (2), ca si a dinorfinei si a α-neoendorfinei în hipocamp și hipotalamus, fără modificarea acestor opioide în creierul mijlociu, în striat sau hipofiză (13). Peptidele opioide își exercită efectul lor biologic prin intermediul receptorilor opioizi, cei de tip μ cu afinitate pentru morfină, heroină, methadone, tipul δ cu afinitate pentru enkefaline, tipul ε cu afinitate pentru β-endorfină si receptorii de tip K (K1, K2) cu afinitate pentru dinorfine (Goldstein, 1994). Receptorii opioizi sunt moleculele țintă pentru peptidele opioide si pentru drogurile analgezice. Se găsesc la vertebrate și la unele specii nevertebrate, iar opioidele endogene sunt răspândite în toată scara de evoluție, endorfinele avînd rol în special la mamifere. Fiecare tip de receptor opiat are o afinitate puternică pentru o anumită substanță endogenă sau exogenă. Este cazul morfinei, puternic analgezică cu o afinitate mai mare pentru receptorul μ, decât codeina - analgezic mai slab. Asupra receptorului acționează ligantul natural dar și agonistul, substanță exogenă, ce produce același răspuns din partea receptorului. Substanța antagonistă acționează pe receptor blocându -i efectul la contactul cu ligandul natural sau cu alt compus exogen si nu produce efect opus agoniștilor. Heroinei, morfinei si methadonei - agoniști opioizi (derivați de opium - opiați) li se poate bloca efectul prin utilizarea antagoniștilor opioizi (naloxone, naltrexone). Ingestia de alcool afectează nu numai peptidele opioide endogene ci și numărul receptorilor opioizi si afinitatea lor. Hiller (14), Gianoulakis (2,15) au observat pe preparate de creier in vitro scăderea receptorilor δ după tratarea cu etanol, creșterea sau scăderea celor μ sau nici un efect (2), rezultatele contradictorii obținute explicându-se prin cantitatea de etanol utilizată, specia animalului si zona cerebrală studiată. Alcoolul stimulează eliberarea peptidelor opioide (8, 5,3), alterează activitatea receptorilor opioizi sau are ambele efecte (2). Opioidele endogene stimulează eliberarea dopaminei și întăresc efectul etanolului favorizând consumul de alcool, încât la persoanele etanol-dependente ca și la animalele la care s-a administrat etanol în experiment cronic, s-a constatat reducerea sintezei si eliberării β-endorfinei în hipotalamus, hipofiză dar și în plasma, ca și a densității receptorilor opioizi (2). La șobolani s-a constatat eficacitatea antagoniștilor receptorilor μ în reducerea consumului de alcool la o anumită linie genetică ca și a celor pentru receptorii δ la o altă linie genetică (16), încât implicația sistemului opioid în alcoolism ca și în stressul de detoxifiere (abstinență) se discutată în ultimii 10-15 ani, arătâmndu - se rolul receptorilor δ în apariția stărilor anxioase și în apetitul pentru alcool (2). Șoarecii care nu au receptorii opioizi μ, în condiții experimentale nu consumă alcool, spre deosebire de cei la care s-au exclus genetic receptorii δ, la care crește ingestia de alcool, dovedind că receptorii opioizi μ si δ au efect opus în reglarea aportului etanolic (2,16). Administrarea opiaților exogeni și urmărirea efectului lor asupra consumului de alcool a constituit o altă serie de cercetări, încât la șobolani dozele mari de morfină (30 mg/kg) scad consumul de alcool fară să influențeze igestia de apă, iar dozele mici (sub 2,5 mg/kg) cresc tranzitoriu preferința pentru alcool (17). Antagoniștii opioizi - naloxone, naltrexone, nalmefene, blochează receptorii opioizi si efectele opioidelor endogene ca și a opiaților exogeni (18,2). Studii efectuate pe mainuță și rozătoare au arătat că naloxone și naltrexone atenuează administrarea voluntară a alcoolului și frecvența recăderilor cât și plăcerea de a bea alcool. Naltrexone se utilizează cu prudență în tratamentul alcoolismului fiind hepatotoxic (50mg/zi). Antagoniștii opioizi cresc eliberarea peptidelor opioide endogene si densitatea receptorilor opioizi, reducând și răspunsul cardiovascular la etanol. Prezența celor peste 100 neurotransmițători endogeni al căror efect depinde de tipul receptorului activat, unii din aceștia cu rol excitator, alții inhibitor, explică activitatea normală a creierului sau apariția unor disfuncții. Alcoolul nu reacționează cu receptori specifici la nivelul creierului dar stimulează eliberarea unor neurotransmițători (Koob, 1994) încât în apariția și persistența dependenței fată de acest drog se discută atât implicarea neurotransmițătorilor cât și a receptorilor specifici.

În afara **opioidelor endogene, opiatele** (heroina, morfina) mimează acțiunea acestor neuropeptide prin acțiunea lor asupra receptorilor opioizi. Alcoolul, așa cum s-a arătat, stimulează eliberarea opioidelor endogene care la rândul lor activează sistemul dopaminergic central (13,23).

Dopamina produce senzația de buna dispoziție și plăcere, cu rol de stimulare a ingestiei de alimente și a activității sexuale influențând motivația pentru acțiuni ce se repetă (12). Eliberarea dopaminei este cu atât mai evidentă cu cât cantitatea de alcool ingerată este mai mare (Nash, 1997) fie prin mecanism indirect (stimuli gustativi), fie prin acţiune directă asupra creierului stimulând eliberarea dopaminei în sistemul limbic, implicat în sistemul de "recompensă". Şobolanii care preferă alcool în locul apei au o reducere cu 20% a densităţii receptorilor D2 dopaminergici la nivelul sistemului limbic, comparativ cu şobolanii normali şi o cantitate mai mica de dopamină în nucleul accumbens. Drogurile care stimulează receptorii D2, scad consumul de alcool, iar antagoniştii receptorilor D2 au efect invers. Alcoolicii care au primit precursori de dopamină au prezentat o reducere a apetitului pentru alcool, mai puţin stress, o stare de buna dispoziţie şi plăcere cât şi reducerea frecvenţei recăderilor în alcoolism (19).

Serotonina este un alt neurotransmiţător cu rol în medierea acţiunii unor droguri, implicată în reglarea stărilor sufleteşti, a bunei dispoziţii si reducerea anxietăţii. În depresie nervoasă şi anxietate sunt constatate niveluri scăzute ale serotoninei din creier, în timp ce administrarea de alcool are efecte inverse. La nivelul zonei prefrontale implicată în comportamentul social şi emoţional (20), metoda autoradiografică cu ^{3}H citalopram, post mortem la alcoolici a evidenţial scăderea serotoninei în zona cingulară cu 23% fata de creierul nonalcoolicilor. Turnoverul serotoninic este afectat în zona prefrontală mediană la alcoolici ca şi la cei cu skizofrenie, depresie nervoasă, anorexie nervoasă, bulimie, anxietate, tulburări de personalitate (21) iar autoradiografia seriată a dovedit o creştere a serotoninei în nucleii rafeului, cortex entorinal, amigdală, insulă, talamus, nucleu caudat (22). Densitatea redusă a terminaţiilor serotoninergice şi reducerea masei neuronale la nivelul ariilor frontale şi în zona anterioară a cortexului cingular la alcoolici explică manifestările emotive, luarea deciziilor incorecte, agresivitate, ştiind că ariile amintite au rol în comportamentul social şi emoţional (20). Utilizând imagistica funcţională SPECT (single photon - emission tomography) s-a constatat atât la alcoolici cât şi la cei cu abstinenţă alcoolică (stress de detoxifiere) reducerea concentraţiei serotoninei si la nivelul trunchiului cerebral ca şi la bolnavii, cu stări depresive sau anxioase (21). Inhibitori ai recaptăni de serotonină (citalopram, fluoxetine) reduc consumul de alcool încât aceste substanţe sunt folosite cu succes în tratarea agresivităţii alcoolicului (23).

GABA (acidul γ amino butiric) este principalul neurotransmiţător inhibitor din SNC. Deoarece în intoxicaţia cu alcool apar tulburări de coordonare motorie şi sedare prin inhibare neuronală, cercetările s-au orientat spre studierea efectelor alcoolului asupra GABA si a receptorilor specifici. Hariss, 1997 a arătat că alcoolul afectează transmisia GABA-ergică, iar receptorii GABA A ar fi implicaţi în toleranţa şi dependenţa faţă de alcool (Little, 1991). La nivelul scoarţei cerebrale şi a cerebelului alcoolul potenţează efectul GABA, antagoniştii receptorilor GABA - A impedicând apariţia ataxiei alcoolice si a anesteziei, efectul deprimant al alcoolului fiind explicat prin acţiunea asupra acestor receptori (5). Acidul γ-amino butiric acţionează pe receptorii GABA - A favorizând deschiderea canalelor de Cl^- cu apariţia hiperpolarizării membranare şi reducerea şansei de apariţie a potenţialului de acţiune. Consumul cronic de alcool scade sensibilitatea receptorilor GABA - A prin alterarea proteinelor structurale, încât funcţia inhibitoare a sistemului GABA-ergic este afectată, apare hiperexcitabilitatea SNC tradusă prin anxietate, tremor, dezorientare, halucinaţii - semne specifice intoxicaţiei alcoolice. Administrarea cronică a alcoolului creşte sensibilitatea receptorilor pentru **glutamat**, neurotransmiţător excitant, crescând şi mai mult excitabilitatea SNC (5); în timpul abstinenţei după consumul cronic de alcool, excitarea sistemului glutaminergic ar avea rol în renunţarea la alcool. GABA şi peptidele opioide sunt active la nivelul tegmentumului ventral şi al nucleului accumbens, moderând activitatea sistemului dopaminergic alături de serotonina prezentă în hipotalamus. Sistemul opioid în relaţie cu cel dopaminergic şi serotoninergic reglează marile funcţii ale organismului iar variaţiile genetice ale sistemului opioid endogen explică diferenţa de răspuns a receptorilor şi a subiecţilor la opiaţi sau droguri opioide în special în condiţiile durerii. Markerii genetici arată o predispoziţie genetică la alcoolism în relaţie cu sitemul dopaminergic (alelele Al a genelor pentru receptorul D2 dopaminergic), alele nespecifice pentru alcoolism asociate cu abuzul altor droguri, producând boli neurologice - maladia Alzheimer sau predispunând la tulburări comportamentale (19). Administrarea acută de alcool creşte numărul genelor responsabile de creşterea endorfinei şi enkefalinei, dar şi a receptorilor specifici în culturi de celule neuronale (Li, 1996 - citat de 2). În alcoolism ereditatea joacă un rol foarte important, copiii din părinţi alcoolici având un rise mai mare pentru a deveni dependenţi de alcool, dar factorului genetic i se alătură şi condiţiile de mediu (2).Efectul agoniştilor asupra receptorilor opioizi a putut fi studiat prin imagistică funcţională (SPECT - Tc99) când s-au urmărit variaţiile fluxului sanguin în diferite zone cerebrale. Administrarea butorphanolului (Kappa agonist) produce o slabă creştere a fluxului cerebral sanguin în ambii lobi temporali, iar a hidromorphonei (μ agonist), o creştere a fluxului sanguin în cortexul çingular anterior, în amigdale şi talamus - structuri ale sistemului limbic (24). Creşterea activităţii receptorilor μ opioizi detectată prin PET, la bărbaţii cocain - dependenţi este asociată cu apetitul pentru cocaină, fenomen constatat şi după 4 săptămâni de abstinenţă la cocaină. Procesele care initiază şi întreţin dependenţa faţă de alcool reflectă interacţiunea neuronală din diverse zone cerebrale, ce afecteaze performanţele intelectuale, relaţiile profesionale şi sociale. Autopsia consumatorilor cronici de alcool evidenţiază un creier mai mic de volum, mai cudat fata de nonalcoolici, iar examenul RMN arată o reducere a volumului lobului, frontal la alcoolici (25). Aspectul cudat (încreţit) al creireului apare şi în zona cerebelului - formaţiune nervoasă cu rol în coordonarea motorie şi cunoaştere. Prin PET şi SPECT s-a apreciat metabolismul local şi fluxul sanguin în diverse zone cerebrale constatându- se o reducere la alcoolici explicând tulburările de memorie, motorii şi cognitive (25) care se pot corecta complet după aproximativ 4 ani de abstinenţă (26), deşi o îmbunătăţire a coordonării motorii şi a memoriei se constată şi după 3- 4 săptămâni de abstinenţă. Spectroscopia de rezonanţă magnetică (MRS) si PET au arătat reducerea numărului şi suprafeţei neuronale la alcoolici ca şi a numărului locusurilor de comunicare ineterneuronală. Examenul imagistic funcţional (PET, SPECT, RMN) poate evidenţia în cîteva secunde şi alte afecţiuni cerebrale concomitente alcoolismului, (traumatice, tumori, hematoae, focare epileptice), ca şi afectarea altor organe (ficat, cord, rinichi). Spectroscopia RMN detectează moleculele specifice inclusiv alcoolul cât şi modificările metabolice ce deteriorează structural neuronul. Factorii genetici si condiţiile familiale au rol important în apariţia alcoolismului. Deficitul genetic al receptorilor μ si δ produce o activitate bazală redusă a peptidelor opioide (2) şi a celorlalţi neurotransmiţători predispunând la dereglări metabolice şi funcţionale la diferite niveluri, inclusiv ale comportamentului faţă de droguri. De aceea se impune cunoaşterea consecinţelor dependenţei de alcool ca metodă de educaţie pentru a obţine renunţarea la consumul acestui drog.

BIBLIOGRAFIE

1. Mann G, Hermann D, Heinz A. One hundred years of alcoholism: the Twentieth Century. *Alcohol* 2000; 35: 10-15.
2. Gianoulakis C. Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *Rev Psychiatr Neurosci* 2001; 26 (4): 304-318.
3. Thiagarajan AB, Mefford IN, Eskay RI. Single - dose ethanol administration activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis; exploration of the mechanism of action. *Neuroendocrinol* 1989; 50: 427-432.
4. Keith LD, Crabbe JC, Robertson LM. Ethanol stimulated endorohin and corticotropin secretion in vitro. *Brain Res* 1986; 367: 222-229.
5. Yamashita AI. Neurobiological Mecanisms for alcoholism. *Psychopharmacol* 1997; 129 (2): 99-111.
6. Mantere T, Tupala E, Hall H et al. Serotonin Transporter Distribution and Density in the Cerebral Cortex of Alcholic and Nonalcholic Comparison Subjects: A Whole—Hemisphere Autoradiography study. *Am J Psychiatr* 2002; 159: 599-606.
7. Kohl RR, Katner JS, Chernet E et al. Ethanol and negative feedback regulation of mesolimbic dopamine release in rats. *Psychopharmacol* 1998; 139: 79-85.
8. Olson GA, Olson RD, Kastin AB. Endogenous Opioids. *Peptides* 1990; 11: 1277-1204.
9. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 1999; 22: 521-527.
10. DiChiara G, Agquas E, Tanda G. Ethanol as a neurochemical surrogate of conventional reinforcers: the dopamine - opioid link. *Alcohol* 1996; 13 (1): 13-17.
11. Gianoulakis C, Barcomb A. Effect of acute ethanol in vivo and in vitro on the p-endorphin system in the rat. *Life Sci* 1987; 40: 19-28.
12. Wand CS. Differential regulation of anterior pituitary corticotrope function is observed in vivo but not in vitro in two lines of ethanol sensitive mice. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 100-106.
13. Milton GV, Erickson CK. Effect of ethanol and discomfort on brain met-enkephalin levels in male Spraque - Dawlei rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 327-329.
14. Hiller JM, Angel IM, Simon EJ. Characterization of the selective inhibition of the delta subclass of opioid binding sites by alcohols. *Med Pharmacol* 1984; 25: 249-255.
15. Gianoulakis C. Long term ethanol alters the binding of 3H- opiates to brain membranes. *Lifes Sci* 1983; 33: 725-753.
16. Roberts AJ, Crabbe JC, Keith LD. Genetic differences in hipotalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness to acute ethanol and acute ethanol withdrawal. *Brain Res* 1992; 579: 296-302.
17. Hubell CL, Mankes RF. A small dose of morphine leads to drink more alcohol and achieve higher blood alcohol concentrations. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 1040-1043.
18. Froehlich JC, Harts J, Lumeng L, Li T-K. Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35: 385-390.
19. Yamashita AI. Neurobiological Mechanisms for Alcoholism. *Psychopharmàcol* 1997; 129: 99- 111.
20. Devinschi O, Marell MJ, Vogt BA. Contribution of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118: 279-306.
21. Malison RT, Price LH, Berman R et al. Reduced brain serotonin transportes availability in major depresion as measured by 123 2 p carbomethoxi-3(3 (Hiodophenil) tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psichiatry* 1998; 44: 1090-1098.
22. Cortes R, Soriano E, Pazos A et al. Autoradiography of antidepressant binding sites in the human brain: localization using 3H-imipramine and 3H paroxetine. *Neurosci* 1988; 27: 473-496.
23. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality - disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1081-1088.
24. Schlaepfer TE, Strain EC et al. Site of opioid action in the human brain: mu and kappa agonists subjective and cerebral blood flow effects. *Am J Psychiatry* 1998; 155, 4: 470-473.
25. Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Structural brain alterations associated with alcoholism, *Alcohol Health Res World* 1995; 19 (4): 266-272.
26. Gansler DA, Haris GJ, Berman M et al, Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics. A pilot SPECT study. J Stud Alcohol 2000; 61: 32.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

COMPRIMATELE ORODISPERSABILE FORMĂ FARMACEUTICĂ MODERNĂ

Graţiela Popa, Eliza Gafiţanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Tehnologie Farmaceutică şi Biofarmacie

ORALLY DISINTEGRATING TABLETS. A NEW, MODERN, SOLID DOSAGE FORM (Abstract): The pharmaceutical market shows lately an increasing interest in *orally disintegrating tablets,* due to their good acceptability among certain age categories (ex. elderly, children), and other pacients with difficulties in swallowing classic solid dosage forms. Some of the methods of preparing such tablets have gained industrial applicability: molding, lyophilization, direct compression with highly soluble excipients, super disintegrants and/or effervescent systems. Some of the patients have had a good impact on the pharmaceutical market and more improvements are expected in the next few years, with new drugs to be formulated as fast dissolving dosage formulations. **Key words**: ORALLY DISINTEGRATING TABLETS, LYOC, ZYDIS, FAST DISSOLVING DOSAGE FORMULATION

Unele clase terapeutice de substanţe medicamentoase care necesită un răspuns terapeutic rapid (analgezice, antihistaminice), cât şi anumite categorii de vârstă de pacienţi (bătrâni) impun o terapie cu un medicament care să acţioneze în scurt timp, să fie comod de administrat şi la care pacientul să manifeste o bună complianţă. Pacienţii în vârstă şi copiii pot avea dificultăţi la înghiţirea atât a formelor farmaceutice solide convenţionale, iar uneori chiar a celor lichide, cu consecinţe în diminuarea complianţei la tratament, traducându-se printr-o terapie ineficientă. Probleme la înghiţire pot apărea, de asemenea, la pacienţii cu boli psihice, cu diverse handicapuri etc. (4). Se consideră că aproximativ 50% din cazurile de eşec terapeutic sunt datorate dificultăţilor la înghiţire (13). Elaborarea unei noi forme farmaceutice solide, care se dispersează rapid la nivelul mucoasei orale şi nu necesită apă la administrare poate rezolva aceste probleme.

Prima definiţie a tabletelor cu dispersare/dizolvare accelerată (*fast dissolving tablets /FDT, fast melting tablets/ FMT, fast dissolving dosage formulation/ FDDF*) a apărut într-o publicaţie compendială din 1998 (4).

Ultima ediţie a Farmacopeei Europene menţionează această nouă formă farmaceutică, şi o defineşte *comprimat orodispersabil:* "un comprimat destinat a fi plasat în gură, unde se dispersează rapid, înaintea înghiţirii" (18). În normativele FDA această formă farmaceutică este denumită ca *orally disintegrating tablets*. Aceeaşi organizaţie americană defineşte o formă farmaceutică cu dezagregare accelerată având un timp de dezagregare sub 15 min. Totuşi, nu există delimitări faţă de comprimatul convenţional *(immediate release tablet)* (19).

Condiţiile pe care trebuie să la îndeplinească un comprimat orodispersabil ideal sunt: nu necesită apă pentru administrare, se dezagregă în gură în câteva secunde;

permite formularea de doze mari de substanţă activă ; se pretează la mascarea gustului şi nu are gust rezidual ; lasă reziduu minim (sau deloc) la nivelul mucoasei orale ; are o rezistenţă mecanică corespunzătoare ; nu este sensibil la condiţii de mediu (temperatură, umiditate) ; se poate fabrica cu echipament industrial convenţional şi cu costuri reduse. Până în prezent nu s-a formulat un comprimat orodispersabil care să îndeplinească toate aceste atribute, deşi cele existente pe piaţă satisfac majoritatea condiţiilor (4,13).

TEHNOLOGII DE OBŢINERE

Pentru ca un comprimat să poată fi dispersat şi dizolvat rapid, el trebuie să absoarbă apă în timp foarte scurt, ceea ce va avea consecinţe asupra timpului de dezagregare şi dizolvare. Tehnologiile aplicate la obţinerea comprimatelor orodispersabile pornesc de la cele clasice, cu diverse modificări aplicate în scopul obţinerii caracteristicilor specifice acestui tip de comprimat.

1. MODELARE-TURNARE (COMPRIMARE UMEDĂ)

Reprezintă o metodă de obţinere a comprimatelor cu dizolvare accelerată, care se poate preta uşor preparării la scară industrială. Tabletele modelate se prepară folosind ingrediente complet hidrosolubile, au o structură mai puţin compactă decât comprimatele obişnuite şi o porozitate avansată ce le grăbeşte dispersarea. Dezagregarea lor este accelerată, între 5-15 secunde (11,4).

Principiul de obţinere a tabletelor modelate (turnate) constă în umectarea amestecului de pulberi (substanţă activă şi excipienţi - de obicei zaharuri) cu un solvent/ amestec de solvenţi hidroalcoolic şi modelarea în tablete la presiuni de comprimare mai mici decât cele folosite la comprimarea obişnuită ; ulterior, solventul este îndepărtat prin uscare (11,12).

Tabletele obţinute prin modelare-turnare sunt dispersii solide, bazate pe formarea de punţi solide între particulele de excipient printre care se află particulele de substanţă medicamentoasă. Realizarea tabletelor prin utilizarea tehnologiei de comprimare a permis definirea procedeului ca *modelare prin comprimare*, termen care desemnează de multe ori o comprimare la presiuni mult reduse faţă de cele folosite în general pentru obţinerea comprimatelor clasice. Ca dezavantaje ale tabletelor modelate se consideră rezistenţa mecanică redusă, cât şi potenţialul lor scăzut de mascare a gustului (2,12).

Tehnologia *WOWTAB* - elaborată de Yamanouchi Pharma Technologies - stă la baza comprimatelor *Benadryl Fastmelt*. Acest tip de comprimat prezintă o dispersare rapidă în cavitatea bucală (max. 40 secunde) (2,3).

O altă aplicaţie a tabletelor modelate prin comprimare umedă a fost patentată de FUISZ Technologies Ltd. (Chantilly, Virginia, S.U.A.) / actualmente compania franceză BIOVAIL, utilizând o tehnică industrială modificată, neconvenţională, în mai multe etape. S-au obţinut comprimate cu dizolvare accelerată folosind un echipament industrial prevăzut cu un rotor, ce transformă un amestec de zaharuri (carrier) prin amestecare avansată şi topire instantanee în spumă de zahăr sub influenţa forţei centrifuge. În acest mod se obţine o *matrice shearform*, ce reprezintă materialul carrier, care apoi se amestecă cu substanţa activă şi cu alţi excipienţi de formulare, iar ulterior este supus "modelării" sub formă de comprimat (11, 12).

Prin acest procedeu s-a obţinut comprimatul tip *FLASHDOSE (FLASHTAB)*, care prezintă avantajul unei dispersări accelerate şi a unei absorbţii rapide a substanţei active (dezagregare a tabletelor în 5 secunde) (3) ;

2. LIOFILIZARE (CRIODESICARE)

Procedeul de liofilizare (uscare prin sublimarea gheţii) a fost descris pentru prima oară pentru comprimate într-un patent american în anul 1983, fiind actualmente tehnologia care stă la baza comprimatelor de tipul *REDITABS* (6). În 1985, tehnologia a fost brevetată şi în Europa de către Jaccard şi Leyder de la Laboratoarele Lafon, Franţa, iar forma farmaceutică nouă obţinută a fost numită *LYOC*, fiind descrisă apoi de Farmacopeea Franceză (7,8).

Procesul de criodesicare poate fi folosit la obţinerea comprimatelor cu eliberare accelerată, datorită unor avantaje evidente ale metodei, ce evită riscul degradării substanţelor active (uscarea are loc la temperaturi foarte joase) şi permite asocierea de substanţe incompatibile fizico-chimic. Comprimatul obţinut are o solubilitate crescută şi se dizolvă rapid în apă, datorită structurii poroase în care particulele iniţiale îşi păstrează integritatea şi nu se aglomerează, iar fenomenele electrostatice sunt evitate. Astfel, comprimatul liofilizat permite o absorbţie mai rapidă a substanţelor medicamentoase şi deci o biodisponibilitate crescută a acestora faţă de comprimatul clasic (9,4). Comprimatul lyoc permite formularea substanţelor active în concentraţii adecvate (inclusiv doze mari) de substanţă activă, poate reduce numărul de prize la administrare, îmbunătăţind astfel complianţa pacienţilor.

Comprimatele liofilizate sunt însă foarte higroscopice şi au o rezistenţă mecanică scăzută, condiţionarea lor necesitând condiţii speciale care să le ferească de contactul cu umiditatea şi de şocuri mecanice (liofilizarea se face direct din alveolele blisterului). Mascarea gustului substanţelor active poate fi dificilă, iar procesul este foarte lent, aplicabil doar pe lot restrâns, necesitând echipament complicat şi foarte costisitor (8).

Formularea şi prepararea lyoc-ului se bazează pe obţinerea unei mase păstoase din încorporarea substanţei active sub formă de emulsie tip U/A sau suspensie concentrată în excipienţi, şi supusă apoi criodesicării. Acest procedeu poate întâmpina dificultăţi, funcţie de substanţele incluse, mai ales în cazul principiilor active neliofilizabile, instabile, hidrolabile (7,8,9).

Într-o clasificare bazată pe un criteriu fizic - cel al mobilităţii substanţei medicamentoase în forma farmaceutică reprezentată de un sistem dispers - se consideră o dispersie a substanţei medicamentoase în gaz (aerosoli) ca fiind un sistem foarte mobil ; formele farmaceutice lichide sunt considerate sisteme mobile, iar cele solide (comprimate, capsule, etc.) - puţin mobile, din cauza masei compacte în care este prinsă substanţa activă. În cadrul acestei ierarhii, forma de lyoc, deşi o formă farmaceutică solidă, se situează lângă formele farmaceutice lichide, fiind o formă farmaceutică mobilă (9).

Dintre substanţele active formulate ca lyoc până în prezent fac parte : phloroglucinol (Spasfon® - lyoc) ; nicergolin (Sermion® - lyoc) ; triacetioleandomicină - lyoc. ; dihidroergotoxin - Simactil®, Dulcion® - lyoc ; dihidroergotamin - Dergolyoc® ; paracetamol – Paralyoc® ; încercări s-au mai realizat şi cu alte substanţe analgezice (propifenazonă) (7,5).

Comprimatul *ZYDIS* reprezintă un tip de comprimat liofilizat care a fost patentat pentru prima oară în 1970, în Anglia, de către compania Wyeth Laboratoires, care ulterior, în colaborare cu compania Scherer au comercializat acest tip de formă farmaceutică în diverse ţări europene sub denumirea de *Expidet* (14,17).

Forma de zydis (care este denumirea patentului formei farmaceutice) constă dintr-o matrice formată din excipienţi hidrosolubili (zaharide) şi polimeri hidrosolubili (cu rol de carrier), care se impregnează cu doza unitară de substanţă activă. Prin această tehnologie s-au prelucrat substanţe medicamentoase care trebuie să prezinte unele caracteristici : o bună stabilitate fizico-chimică ; insolubilitate în apă (substanţele hidrosolubile pot forma eutectice, care pot scădea punctul de îngheţare al formulării, rezultând o îngheţare incompletă sau topire în timpul uscării) ; o granulometrie de max. 50 mm (particule cu dimensiuni mai mari pot prezenta probleme de sedimentare în timpul fabricaţiei) ; lipsa gustului (ceea ce reduce folosirea agenţilor de mascare a gustului) ; activitate terapeutică la doze mici, doza maximă de substanţă activă pentru forma zydis fiind de 60 mg ; se pot formula, totuşi, şi doze mai mari (125 mg. substanţă activă), însă cu cât doza este mai mare, cu atât dispersarea ulterioară la nivelul mucoasei orale este mai lentă (14,16,17,4).

Forma Zydis prezintă avantajele scontate pentru un produs FDDF liofilizat, sub aspectul uşurinţei la administrare (se dispersează pe limbă în max. 10 secunde - aproape instantaneu- şi se înghite fără apă), la care se adaugă unele avantaje importante de biodisponibilitate observate în urma studiilor clinice (14,16).

Sub forma Zydis au fost formulate unele substanţe farmaceutice aparţinând unor clase terapeutice diferite: olanzapin - Zyprexa® Zydis, ondansetron - Zofran® ODT, rizatriptan - Maxalt® MLT, loratadin - Claritin Reditabs®; piroxicam - Feldene Melt®. De asemenea, există numeroase substanţe active în studiu de formulare zydis, care vor fi lansate în următorii 2-3 ani (14).

COMPRIMARE DIRECTĂ

Procedeul de comprimare directă a căpătat dezvoltare în ultimii ani datorită numeroaselor dezavantaje pe care le prezintă tehnologia de obţinere a comprimatelor prin granulare umedă. Optimizarea dezagregării comprimatelor a condus la utilizarea comprimării directe ca metodă de obţinere a unor comprimate cu elibe rare accelerată (orodispersabile) (15). Dezagregarea la comprimatele obţinute astfel are la bază acţiunea proprie sau conjugată a agenţilor de dezagregare puternici, (superdezagreganţi), a excipienţilor hidrosolubili, şi/sau a agenţilor de efervescenţă. Timpul de dezagregare a acestor comprimate este în general satisfăcător, deşi eficacitatea dezagregării poate fi serios afectată (sau limitată) de mărimea comprimatului şi de densitatea lui (15,4,1).

La prepararea comprimatelor orodispersabile prin această metodă se folosesc zaharide hidrosolubile direct compresibile, care au avantajul gustului plăcut, (unele din ele având căldură negativă de dizolvare), sunt necariogeni, aplicabili şi la diabetici (ex. manitol, sorbitol, xilitol etc.). Pentru comprimatele orodispersabile este foarte importantă pentru pacienţi senzaţia subiectivă creată la dispersarea acestora în salivă ; din acest punct de vedere s-a încercat folosirea unor excipienţi direct compresibili care să prezinte o granulometrie destul de avansată încât particulele să nu poată fi percepute de pacient ca pulbere greu de înghiţit (textură nisipoasă). Se pare că o mărime a particulelor de excipient de cca 15 µm nu este percepută (ca textură) de pacient în cavitatea orală (13).

Compania EURAND (Italia) a dezvoltat recent în tehnologia *ZIPLET*- comprimarea directă a uneia sau mai multor substanţe active insolubile în apă fie ca atare, fie sub formă de microparticule acoperite, prin folosirea unui excipient insolubil anorganic combinat cu unul sau mai mulţi agenţi dezagreganţi eficienţi, realizând comprimate cu are o dezagregare optimă, cât şi o rezistenţă mecanică bună (4,13).

Folosirea de agenţi de efervescenţă reprezintă una din metodele frecvent utilizate în obţinerea comprimatelor orodispersabile, stând la baza comprimatelor numite *fizz tablets,* după senzaţia specifică de efervescenţă ("fierbere") pe care acestea o produc în gură (13,1). În cazul folosirii comprimării directe se utilizează ca dezagregant sistemul efervescent format dintr-un acid slab şi o bază slabă în cantităţi ce pot iniţia efervescenţa la contactul cu saliva şi uneori se asociază un dezagregant cu capacitate de îmbibare, specific acestei metode. Amestecul respectiv se comprimă împreună cu substanţa medicamentoasă la presiuni mici.

Comprimatele *ORASOLV*, obţinute prin acest procedeu de compania CimaLabs (S.U.A.), prezintă o dezagregare de aprox. 30 secunde şi o rezistenţă mecanică satisfăcătoare, fiind condiţionate în sistemul special *PACKSOLV*® (blister cu exfoliere). Comprimatele orodispersabile de generaţia a doua - *DURASOLV* au acelaşi principiu de preparare, dar o rezistenţă mecanică superioară, putând fi condiţionate în recipiente uzuale (flacoane din plastomer), rezistând la şocurile de manipulare/transport. Aceeaşi companie farmaceutică a îmbunătăţit biodisponibilitatea comprimatelor cu dezagregare accelerată, formulând un comprimat orodispersabil de generaţia a treia - *ORAVESCENT*, cu o absorbţie a substanţei active la nivelul mucoasei orale sau esofagiene mult îmbunătăţită (4,1,14).

Tehnica de uscare prin spray poate fi o metodă de obţinere a pulberilor poroase, ce apoi pot fi comprimate direct în comprimate cu dizolvare accelerată. Această metodă a fost folosită de Allen et al. ; alături de un agent formator de matrice, un diluant şi un super-dezagregant s-a inclus şi combinaţia de substanţă acidă (acid citric) /substanţă alcalină (hidrogencarbonat de sodiu), în scopul îmbunătăţirii dezagregării prin efervescenţă. Comprimatele obţinute din amestecul de pulberi nebulizat au avut un timp de dezagregare de 20 secunde în mediu apos (13).

SUBLIMARE

Prepararea tabletelor cu dizolvare/dispersare accelerată prin sublimare foloseşte diverse substanţe numite *formatori de porozitate* (agenţi de sublimare) care se volatilizează rapid (uretan, uree, carbonat de amoniu, urotropină, acid benzoic, anhidridă ftalică, camfor, mentol). Substanţele volatile se adaugă altor adjuvanţi de tabletare cu rol de agenţi formatori de matrice (zaharide), operaţie urmată de comprimare sau de turnare în forme. Substanţele volatile sunt apoi eliminate prin sublimare în vid, ceea ce generează o structură poroasă accentuată. Prin această metodă se obţin comprimate cu o porozitate avansată, care asigură o permeabilitate accentuată a apei prin capilaritate în interiorul matricei, generând o dezagregare/dizolvare accelerată a comprimatului (18- 20 secunde), acesta, putând fi înghiţit fără apă, mestecat sau dispersat în apă înaintea administrării. O aplicaţie practică a acestei metode este descrisă într-un brevet american, obţinându-se comprimate cu friabilitate redusă şi dezagregare rapidă (10).

CONCLUZII

Comprimatele orodispersabile sunt actualmente o formă farmaceutică cu utilizare din ce în ce mai largă datorită avantajelor evidente pe care le prezintă faţă de comprimatul clasic.

Preparatele existente pe piaţa de medicament au în medie un timp de dezagregare de 15-20 secunde, ceea ce le conferă o dispersare rapidă în cavitatea orală şi o apariţie a efectului terapeutic în timp mai scurt.

Clasele terapeutice care beneficiază de formularea sub formă de comprimat orodispersabil sunt în special analgezice, antimigrenoase, antihistaminice, neuroleptice, antiinflamatoare, la care se asociază adjuvanţi speciali.

Metodele de obţinere a acestor comprimate sunt diverse, de la procedee tradiţionale la tehnologii care necesită echipament industrial special (liofilizare, comprimare umedă etc..

litate fizico-chimică; insolubilitate în apă (substanţele hidrosolubile pot forma eutectice, care pot scădea punctul de îngheţare al formulării, rezultând o îngheţare incompletă sau topire în timpul uscării); o granulometrie de max. 50 mm (particule cu dimensiuni mai mari pot prezenta probleme de sedimentare în timpul fabricaţiei); lipsa gustului (ceea ce reduce folosirea agenţilor de mascare a gustului); activitate terapeutică la doze mici, doza maximă de substanţă activă pentru forma zydis fiind de 60 mg; se pot formula, totuşi, şi doze mai mari (125 mg. substanţă activă), însă cu cât doza este mai mare, cu atât dispersarea ulterioară la nivelul mucoasei orale este mai lentă (14,16,17,4).

Forma Zydis prezintă avantajele scontate pentru un produs FDDF liofilizat, sub aspectul uşurinţei la administrare (se dispersează pe limbă în max. 10 secunde - aproape instantaneu- şi se înghite fără apă), la care se adaugă unele avantaje importante de biodisponibilitate observate în urma studiilor clinice (14,16).

Sub forma Zydis au fost formulate unele substanţe farmaceutice aparţinând unor clase terapeutice diferite: olanzapin - Zyprexa® Zydis, ondansetron - Zofran® ODT, rizatriptan - Maxalt® MLT, loratadin - Claritin Reditabs®; piroxicam - Feldene Melt®. De asemenea, există numeroase substanţe active în studiu de formulare zydis, care vor fi lansate în următorii 2-3 ani (14).

COMPRIMARE DIRECTĂ

Procedeul de comprimare directă a căpătat dezvoltare în ultimii ani datorită numeroaselor dezavantaje pe care le prezintă tehnologia de obţinere a comprimatelor prin granulare umedă. Optimizarea dezagregării comprimatelor a condus la utilizarea comprimării directe ca metodă de obţinere a unor comprimate cu elibe rare accelerată (orodispersabile) (15). Dezagregarea la comprimatele obţinute astfel are la bază acţiunea proprie sau conjugată a agenţilor de dezagregare puternici, (superdezagreganţi), a excipienţilor hidrosolubili, şi/sau a agenţilor de efervescenţă. Timpul de dezagregare a acestor comprimate este în general satisfăcător, deşi eficacitatea dezagregării poate fi serios afectată (sau limitată) de mărimea comprimatului şi de densitatea lui (15,4,1).

La prepararea comprimatelor orodispersabile prin această metodă se folosesc zaharide hidrosolubile direct compresibile, care au avantajul gustului plăcut, (unele din ele având căldură negativă de dizolvare), sunt necariogeni, aplicabili şi la diabetici (ex. manitol, sorbitol, xilitol etc.). Pentru comprimatele orodispersabile este foarte importantă pentru pacienţi senzaţia subiectivă creată la dispersarea acestora în salivă; din acest punct de vedere s-a încercat folosirea unor excipienţi direct compresibili care să prezinte o granulometrie destul de avansată încât particulele să nu poată fi percepute de pacient ca pulbere greu de înghiţit (textură nisipoasă). Se pare că o mărime a particulelor de excipient de cca 15 μm nu este percepută (ca textură) de pacient în cavitatea orală (13).

Compania EURAND (Italia) a dezvoltat recent în tehnologia *ZIPLET*- comprimarea directă a uneia sau mai multor substanţe active insolubile în apă fie ca atare, fie sub formă de microparticule acoperite, prin folosirea unui excipient insolubil anorganic combinat cu unul sau mai mulţi agenţi dezagreganţi eficienţi, realizând comprimate cu are o dezagregare optimă, cât şi o rezistenţă mecanică bună (4,13).

Folosirea de agenţi de efervescenţă reprezintă una din metodele frecvent utilizate în obţinerea comprimatelor orodispersabile, stând la baza comprimatelor numite *fizz tablets,* după senzaţia specifică de efervescenţă ("fierbere") pe care acestea o produc în gură (13,1). În cazul folosirii comprimării directe se utilizează ca dezagregant sistemul efervescent format dintr-un acid slab şi o bază slabă în cantităţi ce pot iniţia efervescenţa la contactul cu saliva şi uneori se asociază un dezagregant cu capacitate de îmbibare, specific acestei metode. Amestecul respectiv se comprimă împreună cu substanţa medicamentoasă la presiuni mici.

Comprimatele *ORASOLV*, obţinute prin acest procedeu de compania CimaLabs (S.U.A.), prezintă o dezagregare de aprox. 30 secunde şi o rezistenţă mecanică satisfăcătoare, fiind condiţionate în sistemul special *PACKSOLV*® (blister cu exfoliere). Comprimatele orodispersabile de generaţia a doua - *DURASOLV* au acelaşi principiu de preparare, dar o rezistenţă mecanică superioară, putând fi condiţionate în recipiente uzuale (flacoane din plastomer), rezistând la şocurile de manipulare/transport. Aceeaşi companie farmaceutică a îmbunătăţit biodisponibilitatea comprimatelor cu dezagregare accelerată, formulând un comprimat orodispersabil de generaţia a treia – *ORAVESCENT*, cu o absorbţie a substanţei active la nivelul mucoasei orale sau esofagiene mult îmbunătăţită (4,1,14).

Tehnica de uscare prin spray poate fi o metodă de obţinere a pulberilor poroase, ce apoi pot fi comprimate direct în comprimate cu dizolvare accelerată. Această metodă a fost folosită de Allen et al.; alături de un agent formator de matrice, un diluant şi un super-dezagregant s-a inclus şi combinaţia de substanţă acidă (acid citric) /substanţă alcalină (hidrogencarbonat de sodiu), în scopul îmbunătăţirii dezagregării prin efervescenţă. Comprimatele obţinute din amestecul de pulberi nebulizat au avut un timp de dezagregare de 20 secunde în mediu apos (13).

SUBLIMARE

Prepararea tabletelor cu dizolvare/dispersare accelerată prin sublimare foloseşte diverse substanţe numite *formatori de porozitate* (agenţi de sublimare) care se volatilizează rapid (uretan, uree, carbonat de amoniu, urotropină, acid benzoic, anhidridă ftalică, camfor, mentol). Substanţele volatile se adaugă altor adjuvanţi de tabletare cu rol de agenţi formatori de matrice (zaharide), operaţie urmată de comprimare sau de turnare în forme. Substanţele volatile sunt apoi eliminate prin sublimare în vid, ceea ce generează o structură poroasă accentuată. Prin această metodă se obţin comprimate cu o porozitate avansată, care asigură o permeabilitate accentuată a apei prin capilaritate în interiorul matricei, generând o dezagregare/dizolvare accelerată a comprimatului (18- 20 secunde), acesta, putând fi înghiţit fără apă, mestecat sau dispersat în apă înaintea administrării. O aplicaţie practică a acestei metode este descrisă într-un brevet american, obţinându-se comprimate cu friabilitate redusă şi dezagregare rapidă (10).

CONCLUZII

Comprimatele orodispersabile sunt actualmente o formă farmaceutică cu utilizare din ce în ce mai largă datorită avantajelor evidente pe care le prezintă faţă de comprimatul clasic.

Preparatele existente pe piaţa de medicament au în medie un timp de dezagregare de 15-20 secunde, ceea ce le conferă o dispersare rapidă în cavitatea orală şi o apariţie a efectului terapeutic în timp mai scurt.

Clasele terapeutice care beneficiază de formularea sub formă de comprimat orodispersabil sunt în special analgezice, antimigrenoase, antihistaminice, neuroleptice, antiinflamatoare, la care se asociază adjuvanţi speciali.

Metodele de obţinere a acestor comprimate sunt diverse, de la procedee tradiţionale la tehnologii care necesită echipament industrial special (liofilizare, comprimare umedă etc.,

BIBLIOGRAFIE

1. Allen Jr, Wang VL, Davies B, Desmond J. Rapidly dissolving tablet. *U.S. Patent No. 5,807,576* 1998.
2. Bi Yonezawa Y, Sunada H, Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet compression method : mechanism and optimisation. *J Pharm Sci* 1999 ; 88 (10) : 1004-1010.
3. Bruna E. et al. Acetaminophen Flashtab formulation : fast disintegration and optimal absorbtion of the active ingredient. *Proc Intl Symp Control Rel Bioact Mater* 1998 ; 25 : 938-939.
4. Dobetti L. Fast-Melting Tablets : Development and Technologies. *Pharm Tech Eur* 2000 ; 12 (9) : 32-42.
5. Gafiţanu Eliza et al. Formulations and bioavailability of propyphenazone in lyophilized tablets. *Rev Med Chir* 1991 ; 95 (1-2) : 127-128.
6. Gregory GK, Peach JM, Du Mayne JD. Articles for carrying chemicals. *U.S. Patent No. 4,371,516* 1983.
7. Jaccard TT, Leyder J. Une nouvelle forme galénique : le lyoc. *Ann Pharm Fr* 1985 ; 43 (2) : 123-133.
8. Lafon L. Galenic form for oral administration and its method of preparation by lyophilization of an oil-in water emulsion. *U.S. Patent No. 4616047* 1986.
9. Leyder T, Nguyen T. Le lyophilisat oral : une innovation galenique. *Moniteur Hospitalier* 1990, 22.
10. Lo JB. Method of producing porous delivery devices, *U.S. Patent No. 5,529,789* 1996.
11. Mizumoto T, Masuda Z, Fukui M. Intrabuccaly dissolving compressed moldings and process thereof. *U.S. Patent No. 5576014* 1996.
12. Myers GL, Battist GE, Richard C. Process and apparatus for making rapidly dissolving dosage units and product therefrom. *U.S. Patent No.5,866,163* 1999.
13. Rong-Kun C, Xiaodi G, Burnside AB, Couch RA. Fast dissolving tablets. *Mark Pharm Tech* 2000 ; 24 (6) : 52.
14. Seager H. Drug delivery products and the zydis fast- dissolving dosage form. *J Pharm Pharmacol* 1998 ; 50 (4) : 375-382.
15. Shangraw R. Compressed tablets by direct compression. In : Liebermann, Lachmann, Schwartz, editors. *Pharmaceutical Dosage Forms*. New York : M Dekker Inc, 1989.
16. Virley P. Zydis - a novel, fast dissolving dosage form (oral drug delivery). *Manufacturing Chemist* 1990 ; 7 (2) : 36.
17. Wilson CG et al. The behavior of a fast dissolving dosage form (Expidet) followed by g scintigraphy. *Int J Pharm* 1988 ; 46 : 241-246.
18. *** *European Pharmacopoeia,* Third Edition, Supplement 2000, Council of Europe, European Pharmacopoeia, Strasbourg, 1347.
19. *** *FDA's Guidance for Industry*. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms containing certain active moieties/active ingredients based on a biopharmaceutics classification system, U.S. Dept of Health and Human Sciences, FDA, CDER, Aug. 2000.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

IMPLICAŢIILE CICLODEXTRINELOR ÎN ANALIZA ŞI CONTROLUL MEDICAMENTELOR

Andreia Corciovă, M.I. Lazăr, Doina Lazăr
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina Controlul Medicamentelor

CYCLODEXTRINS IMPLICATIONS IN DRUGS CONTROL AND ANALYSIS (Abstract) : The discovery and development of substances require new forms at a level which was considered satisfactory a few years ago. The research on secondary effects and drugs optimizations to new pharmaceutical forms. So, we can speak about the inclusion complexes. The purpose of the paper was to describe the cyclodextrins properties, the complexation process and the most important analysis methods for complexes between cyclodextrins and drugs. **Key words** : CYCLODEXTRINS, COMPLEXES, INSTRUMENTAL ANALYSIS

Ciclodextrinele, CD (cicloglucani, ciclomaltololigozide, dextrine Schardinger) sunt oligozaharide ciclice, produse prin degradarea enzimatică a amidonului sub acţiunea enzimei. ciclodextrin-glucozil transferază (CGTase), produsă de diferiţi bacili : *Klebsiela pneumoniae, Bacillus macerans, Bacillus stearothermophilus, Bacillus megaterium* (1,2,4).

Pentru obţinerea CD se parcurg 4 etape :

1. Cultivarea microorganismelor ce produc enzima CGT-ase
2. Separarea, concentrarea şi purificarea enzimelor
3. Acţiunea chimică a enzimelor asupra amidonului
4. Separarea, purificarea şi cristalizarea CD din amestec (2)

STRUCTURA

CD au forma unui inel (cilindru gol), de mărime moleculară. Conţin mai multe unităţi de glucoză, legate în poziţiile α-(1,4). OH primari vor fi situaţi de o parte a inelului, iar OH secundari de cealaltă parte.

Perechile de electroni liberi ai oxigenului sunt dirijate spre interiorul cavităţii, la o densitate electronică crescută şi un caracter al interiorului cavităţii corespunzător unei baze Lewis.

Se poate spune că, se formează un vacuum hidrofob şi un mediu extern hidrofil sau molecula este endolipofilă şi exolipofobă (2).

După condiţiile de reacţie, CD rezultate conţin 6, 7, 8 unităţi glucoză (fig. 1). S-a observat că CD cu mai puţin de 6 unităţi glucopiranoză nu există, iar CD cu 9,10, 11,12,13 unităţi glucopiranoză sunt denumite δ, ε, ξ, η, θ, din care au fost caracterizate δ - CD. Pentru îmbunătăţirea caracteristicilor, se obţin prin modificări chimice diverşi derivaţi de CD (alchilaţi, hidroxilaţi, ramificaţi). În tabelul I sunt prezentate caracteristicile principalelor CD.

PROPRIETĂŢI

Oligozaharide ciclice, chirale, nereducătoare. Foarte solubile în soluţii alcaline ($pH > 14$)

TABELUL I
Caracteristicile principalelor CD

CD	Nr. unităţi glucoză	GM	P.t. (^{0}C)	Solubilitatea în apă g/100ml	Dimensiunile cavităţii (Å)		
					Profunzime	ϕ interior	ϕ exterior
α-ciclohexa amiloza	6	972	250-260	14.50	7.9-8	4.5-5.2	14.6±0.4
β-ciclohepta amiloza	7	1.135	255-265	1.85	7.9-8	6-6.4	15.4±0.4
χ-cicloocta a	8	1.297	240-	23.20	7.9-8	7.5-8.3	17.5±0.4

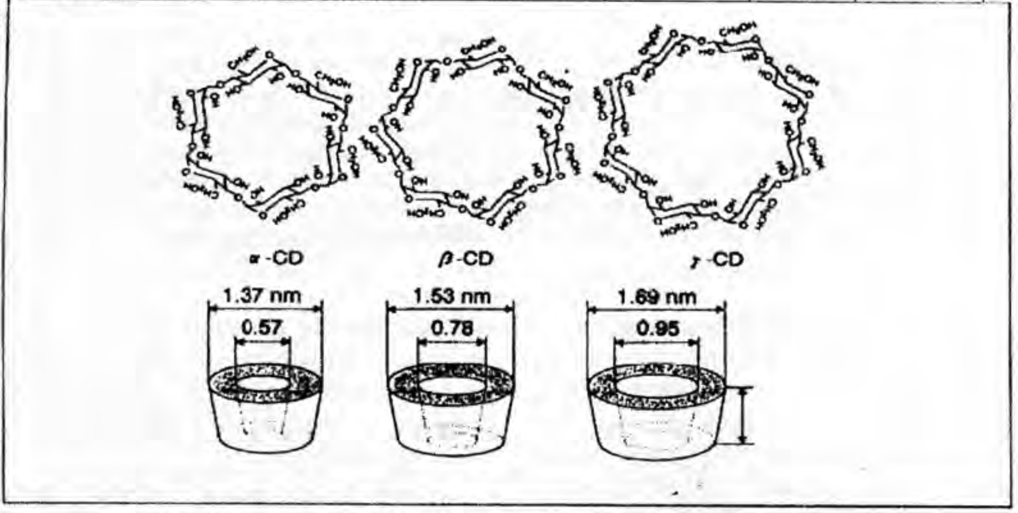


Fig. 1. Structura β-CD şi dimensiunile moleculare ale α, β, γ -CD

Solubilitatea creşte odată cu temperatura

Solubilitatea creşte cu gradul de metilare, dar scade la completa metilare

Hidrolizează în mediu acid (pH<3)

Stabile termic până la 200^{0}C (2, 4)

FORMAREA COMPLEXELOR DE INCLUZIUNE

Complexele moleculare sunt combinaţii de două sau mai multe molecule sau ioni, ce nu sunt legaţi prin legături covalente sau ionice, ci prin forţe de atracţie intermoleculare, legături de hidrogen, forţe Van der Waals. Structural, combinaţiile de incluziune constau din:

- reţeaua unei substanţe gazdă (schelet, suport, gazdă), ce dispune de o cavitate suficient de mare care să permită includerea adendului sau să o creeze în prezenţa acestuia;
- o substanţă de incluziune (adend, oaspete), cu o configuraţie spaţială ce îi oferă posibilitatea de a pătrunde în cavitatea suportului (fig. 2).

La formarea unui complex între CD şi substanţă trebuie să se urmărească:

- Geometrie favorabilă - molecula de substanţă trebuie să aibă o structură corespunzătoare şi o mărime moleculară limitată, compatibilă cu spaţiul respectiv
- Interacţiunea intermoleculară substanţă - CD
- Prezenţa unei cantităţi cât de mici de apă.

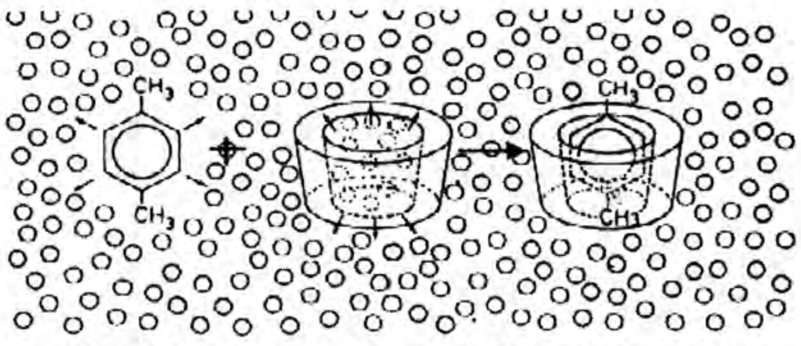


Fig. 2. Schema formării complexelor de incluziune CD-substanţă

Parametrii ce influenţează echilibrul sunt: felul CD, raportul molecular substanţă: CD, concentraţie, temperatură, pH, polaritatea solvenţilor, alte molecule din mediu.

AVANTAJELE încapsulării moleculare sunt conferite de proprietăţile compuşilor de incluziune cu CD:

- solubilitatea mărită în apă
- creşterea BD substanţelor medicamentoase greu solubile în apă
- stabilitate faţă de agenţii oxidanţi
- scăderea descompunerii, polimerizării, reacţiilor catalitice: hidroliză, fotosensibilitate, sensibilitate redusă la sucul gastric
- acoperirea unor gusturi şi mirosuri neplăcute
- scăderea capacităţii iritante a unor molecule
- reducerea volatilităţii moleculelor (2)

METODE DE INVESTIGARE A COMPLEXELOR CD-SUBSTANŢĂ

Spectroscopia UV-VIS, electroforeza capilară, dicroismul circular, difracţia razelor X, calorimetria diferenţială, gaz-cromatografia capilară, analiza HPLC, spectroscopia RMN

SPECTROSCOPIA UV-VIS

S-a examinat potenţialul de solubilizare a 1,2-dition-3-tionelor, compuşi naturali heterociclici cu sulf, găsiţi în crucifere. În ultimii 15 ani, a fost arătat că aceste molecule sunt capabile de a inhiba carcinogeneza prin creşterea activităţii enzimelor de detoxificare (faza II - enzimele conjugate cu carcinogenii favorizează eliminarea lor) şi prin creşterea nivelelor de glutation intracelular (se creşte protecţia împotriva radicalilor liberi, oxidanţilor). Din acest motiv, interesul farmaceutic este în creştere.

Deoarece sunt compuşi lipofilici, este necesară creşterea solubilităţii lor în apă. Pentru aceasta s-au folosit CD: β-CD, HP-β-CD, SBE7-β-CD. S-a obţinut creşterea solubilităţii şi creşterea ratei de dizolvare, acestea ducând la îmbunătăţirea absorbţiei orale a substanţelor pentru prevenirea cancerului.

Pot fi determinate prin această metodă constantele de stabilitate între compusul parent DTT şi CD- HP-β-CD şi SBE7-β-CD, luând în consideraţie faptul că, formarea complexului prezintă o deplasare batocromă cu un maxim în jur de 403 nm (fig. 3). Complexarea DTT cu ambele CD poate fi legată pe de o parte de densitatea electronică mare în interiorul CD, iar pe de altă parte de sarcina parţial pozitivă a nucleului de DTT ce explică creşterea sistematică a stabilităţii pentru complexele formate cu SBE7-β-CD anionică, comparativ cu cele formate cu HP-β-CD neutră (1).

ELECTROFOREZA CAPILARĂ

Electroforeza capilară este o variantă a electroforezei frontale, ce se utilizează pentru separarea chiralilor.

Ex: Se pot separa şi identifica D,L-clortalidona, în soluţia de electrolit adău-

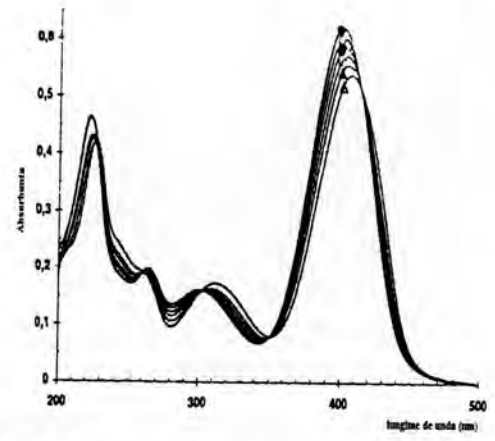


Fig. 3. Efectul diverselor concentraţii de HP-β-CD

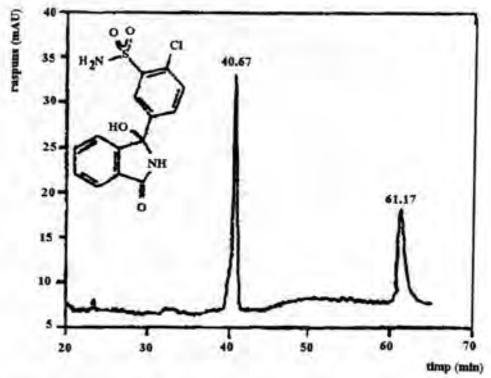
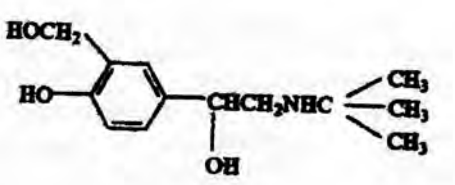


Fig. 4. Electroforegrama separării chiralilor de DL-clortalidona



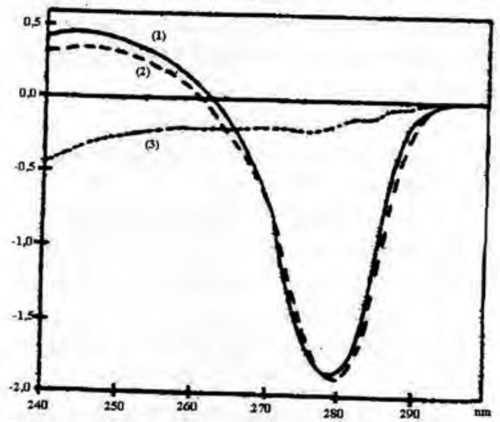


Fig. 5. Complexul salbutamolului cu CD

gându-se succinil-β-CD, ce va tinde să migreze spre anod, iar fluxul electroosmotic dirijează substanţa de analizat spre catod. În figura 4 sunt prezentaţi timpii de migrare diferiţi pentru fiecare enantiomer.

DICROISMUL CIRCULAR

Dicroismul circular se aplică cu succes în determinarea structurii unor complexe ai unor substanţe medicamentoase cu macromolecule de tip β-CD. Măsurătorile efectuate pentru complexul salbutamol-etil-β-CD arată o structură asimetrică a cărui efect Cotton depinde de rigiditatea complexului format. Salbutamolul prezintă un maxim la 276 nm. Efectul dispare pentru complex, arătând o puternică interacţiune între salbutamol şi etil-β-CD. Mai mult, dicroismul circular puternic, indus de etil-β-CD sugerează că, cromoforul, salbutamolul, poate fi localizat în cavitatea moleculelor (fig. 5).

DIFRACŢIA RAZELOR X

Difracţia razelor X se utilizează pentru identificarea şi studiul substanţelor cristaline înglobate în complexe şi depinde de starea chimică a atomilor.

Ex: Substanţele lichide, uleioase sau ceroase pot fi transformate prin complexarea cu CD în pulberi uşor de mânuit, stabile, microscopice, nehigroscopice. Propolisul este un produs natural, farmacologic activ, un material multicomponent, sub formă de pastă, ce este dificil a fi formulat într-o formă de dozare solidă. Prin asocierea cu β-CD va rezulta un produs microcristalin, stabil (fig. 6) (4).

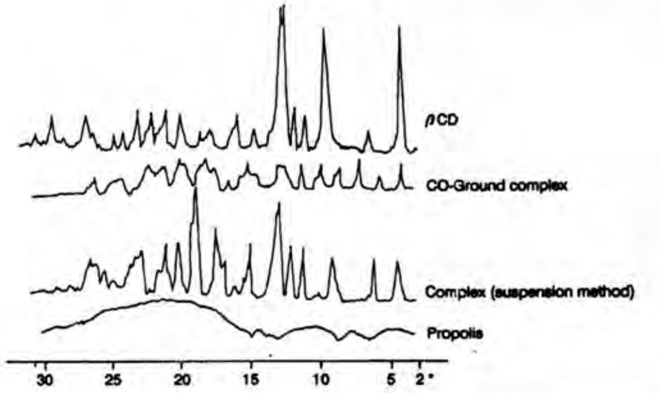


Fig. 6. Difractograma cu raze X pentru propolis, β-CD şi complexul propolis-β-CD

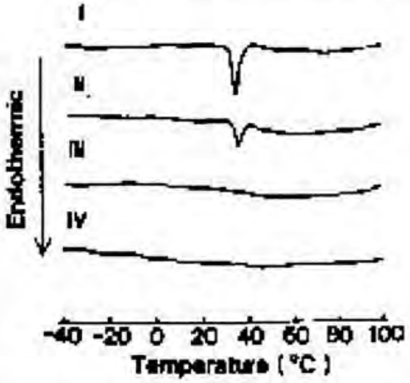


Fig. 7. Termogramele (I) 1-monooleinei; (II) amestec fizic 1-monooleină-glucozil α-CD, în raport molar 1:4; (III) complexul 1:4 al 1-monooleinei cu glucozil α-CD; (IV) glucozil-α-CD

CALORIMETRIA DIFERENŢIALĂ

Analiza termică diferenţială se bazează pe înregistrarea variaţiilor de entalpie survenite în probă, dând informaţii despre caracteristicile substanţei inclusă în amestec, tranformările fizice şi chimice ce au loc în probă.

Ex: Punctul de topire al 1-monooleinei este de 35°C şi de aceea manipularea compusului la această temperatură este dificilă. Totuşi, complexul solid 1-monoolein–α-CD ramificată este stabil cel puţin până la 100°C ceea ce se observă prin dispariţia picului de la 35°C (fig. 7) (3).

GAZ-CROMATOGRAFIA CAPILARĂ

Anumite medicamente conţin substanţe volatile ce au o presiune de vapori considerabilă, chiar la temperatura ambiantă. Astfel este necesară stabilizarea uleiurilor esenţiale, iar una dintre metodele folosite este asocierea cu β-CD.

Ex: Uleiul natural de pin este stabilizat prin complexare cu β-CD, din cromatogramă observându-se că, atât după preparare cât şi după 10 ani de depozitare, compoziţia chimică rămâne nealterată (fig. 8) (4).

ANALIZA HPLC

HPLC poate fi folosită ca metodă de standardizare şi verificare a medicamentelor din punct de vedere al purităţii şi instabilităţii. Astfel, s-au determinat constantele individuale de hidroliză a 4 compuşi - digitoxin, bisdigitoxozid, monodigitoxozid, digitoxigenin dintr-un amestec. β-CD micşorează vitezele de hidroliză ale speciilor de digitoxigenină în mediu acid (pH = 1,2), mai ales apariţia digitoxigeninei - produsul final de hidroliză, iar efectul inhibitor scade în ordinea:

DM-β-CD > β-CD-HP ~ β-CD-HE ~ β-CD > TM-β-CD (5)

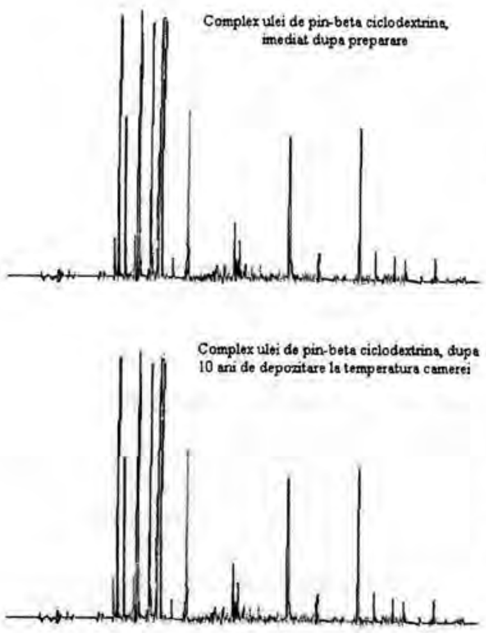


Fig. 8. Gaz-cromatograma complexului ulei de pin-b-ciclodextrină

SPECTROSCOPIA RMN

Prin RMN pot fi explorate complexele moleculare medicament-medicament sau medicament-excipient. Este posibil să se pună în evidenţă grupările în interacţiune.

Interacţiunea moleculelor mici între ele sau cu centrul activ al unei macromolecule pune în joc fie formarea legăturilor de hidrogen, fie apropierea grupărilor cu anizotropie magnetică, ceea ce modifică deplasarea chimică a unor protoni din molecula studiată.

Complexele de incluziune influenţează în unele condiţii viteza de dizolvare şi solubilitatea medicamentelor, în sensul creşterii sau scăderii ei, sau oferă posibilitatea obţinerii unor preparate medicamentoase rezistente la sucul gastric, sau a unora cu acţiune retard.

Ex: Diclofenacul sodic formează cu β-CD un compus de incluziune de tip canal (7-8 Å), cu proprietăţi terapeutice îmbunătăţite. Utilizând metoda RMN se poate dovedi că, în interacţinea diclofenacului cu β-CD intervin legături de hidrogen.

CONCLUZII

Toate exemplele prezentate demonstrează faptul că, ciclodextrinele sunt utilizate pentru îmbunătăţirea proprietăţilor substanţelor cu acţiuni farmacologice importante, iar Controlul medicamentelor aduce multiple metode de analiză ale complexelor formate între substanţă şi ciclodextrine.

BIBLIOGRAFIE

1. Dollo G, Le Corre P, Chollet M, Chevanne F, Bertault M, Burgot J-L, Le Verge R. Improvement in solubility and dissolution rate of 1,2-dithiole-3-thiones upon complexation with b-cyclodextrins and its hydroxypropyl and sulfobutyl ether 7-derivatives. *J Pharm Science* 1999 ; 88 (9) : 889-895.
2. Groger M, Kretzer EK, Woyke A. Cyclodextrine. *Science Forum* 2001.
3. Okada Y, Kubota Y, Koizumi K, Hizukuri S, Ohfuji T, Ogata K. Some properties and the inclusion behavior of branched cyclodextrins. *Chem Pharm Bull* 1988 ; 36 (6) : 2176-2185.
4. Szente L, Budapest H. Cyclodextrins : structure, application, stability and their influence on the stability of active substances. in : *Stability Testing in the EC, Japan and the USA*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993, 225-244.
5. Yoshida A, Yamamoto M, Hirayama F, Uekama K. Improvement of chemical instability of digitoxin in aqueous solution by complexation with b-cyclodextrins derivatives. *Chem Pharm Bull* 1988 ; 36 (10) : 4075-4080.

SUPRAEXPRESIA PRODUSULUI GENEI c-erbB-2 SE ASOCIAZĂ CU FACTORI DE PROGNOSTIC REZERVAT ÎN CARCINOMUL MAMAR

Corina Cianga[1], P. Cianga[2], Laurette Cozma[3], C. Diaconu[4], E. Carasevici[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Imunologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Imunologie
4 Clinica a III-a Chirurgie
3 Institutul de Sănătate Publică Iaşi

OVEREXPRESSION OF c-erbB2 GENE PRODUCT IS ASSOCIATED WITH POOR PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CARCINOMA (Abstract) : Oncogenes, the abnormal forms of proto-oncogenes, were shown to be involved in malignant transformation and in tumor progression. c-erbB2/HER2/neu is member of EGFR family and encodes the p185 protein, which functions as a tyrosine-kinase. Gene amplification and/or p185 overexpression were reported to be associated with poor prognostic in cancer. Our purpose was to investigate p185 immunohistochemical expression in breast carcinomas and in the corresponding axillary lymph nodes metastases and to identify possible correlation between p185 and other factors of poor prognostic, such as loss of hormonal receptors expression. In our study, 40.91 % of cases were erbB-2 positive, p185 expression being maintained from the primary tumors to axillary metastases and associated with positive nodal status and with the absence of hormonal receptors expression ($p < 0.05$). These findings support the hypothesis that c-erbB2 is an advantageous acquisition for the aggressive behavior of the tumor cell and for its ability to invade and metastasize. **Key words** : BREAST CARCINOMA, c-erbB2, OVEREXPRESSION, POOR PROGNOSTIC

Modificările în structura şi expresia proto-oncogenelor par să fie implicate în debutul şi în progresia neoplaziilor. c-erbB-2 (HER-2/neu) este membru al familiei receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) şi codează o glicoproteină transmembranară, p185, cu activitate tirozin-kinazică (1). Amplificarea genei este considerată factor de prognostic nefavorabil în carcinoamele mamare, fiind frecvent asociată cu supraexpresia p185, evidenţiată imunohistochimic (2). Studii pe paciente cu carcinom mamar au relevat că supraexpresia p185 se corelează, atât cu reducerea intervalului de supravieţuire fără boală şi a supravieţuirii totale (3), cât şi cu un răspuns limitat la terapia hormonală şi adjuvantă (4).

Studiul prezent şi-a propus identificarea expresiei c-erbB-2 în carcinoame mamare şi în metastazele ganglionare axilare corespunzătoare şi stabilirea unor relaţii între expresia sa, parametrii clinico-biologici ai cazurilor analizate şi expresia receptorilor pentru estrogen şi progesteron, ER si PR.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins 44 de tumori mamare şi ganglionii axilari ai celor 24 de cazuri cu status ganglionar pozitiv. Parame-

TABELUL I

Distribuţia cazuisticii în funcţie de parametri clinico-biologici şi expresia erbB-2 în lotul de studiu investigat

		nr. cazuri	c-erbB-2+ cazuri (%)	c-erbB-2- cazuri (%)
status menopauzal	pre-menopauză	24	9 (37,5)	15 (62,5)
	post-menopauză	20	9 (45)	11 (55)
dimensiune tumoră	< 5 cm	12	5 (41,67)	7 (58,33)
	> 5 cm	32	13 (40,63)	19 (59,37)
tip histologic	c. ductal invaziv bine diferenţiat	14	4 (28,57)	10 (71,43)
	c. ductal invaziv moderat diferenţiat	20	9 (45)	11 (55)
	carcinom mixt	10	5 (50)	5 (50)
status ganglionar	N+	24	13 (54,17)	11 (45,83)
	N-	20	5 (25)	15 (75)
expresia ER	ER+	32	10 (31,25)	22 (68,75)
	ER-	12	8 (66,67)	4 (33,33)
expresia PR	PR+	32	11 (34,38)	21 (65,62)
	PR-	12	7 (58,33)	5 (41,67)

trii clinico-biologici ai cazurilor şi caracteristicile tumorilor sunt prezentate în tab. I.

Imunohistochimie. Studiul a utilizat secţiuni la parafină din nodulii tumorali şi din ganglionii axilari. După deparafinare şi demascarea situsurilor antigenice, secţiunile au fost incubate cu un anticorp primar de iepure anti-c-erbB-2 uman (Dako, Denmark), la 4°C, 12 ore, urmat de incubarea succesivă cu un anticorp secundar anti-iepure, biotinilat (10 minute, temperatura camerei) şi cu complexul streptavidină-peroxidază (LSAB-Dako, Denmark), 10 minute, temperatura camerei. Evidenţierea activităţii enzimatice s-a realizat cu diaminobenzidină, 15 minute la temperatura camerei, urmată de contracolorare cu hematoxilină.

Coloraţia pentru c-erbB-2 este membranară şi difuz citoplasmatică, corespunzând localizării proteinei (fig. 1). Tumorile cu minimum 10% celule marcate au fost considerate pozitive. Alte secţiuni au fost lucrate conform protocolului, cu excepţia primei etape, în care, anticorpul primar a fost înlocuit cu un anticorp cu specificitate irelevantă, ca şi control negativ.

Analiza statistică. Pentru stabilirea unor relaţii între expresia p185, caracteristici ale cazurilor sau ale tumorilor şi expresia ER si PR, am utilizat testul c^2, iar pragul de semnificaţie statistică (p) a fost stabilit la 0,05.

REZULTATE

18 din cele 44 de tumori mamare investigate au fost p185+ (40,91%). Distribuţia expresiei c-erbB-2 în funcţie de diverşi parametri şi caracteristici ale lotului de studiu sau ale tumorilor este prezentată în tab. I.

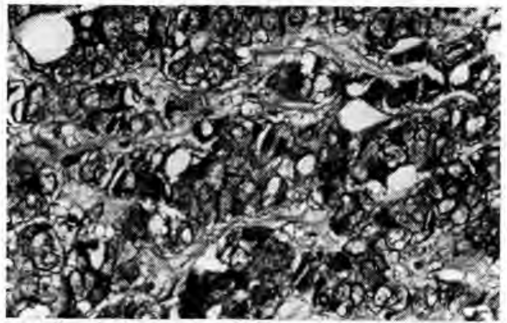


Fig. 1. Expresia p185 în carcinom ductal invaziv. Coloraţie intensă membranară, difuză citoplasmatică şi absentă în nucleu (400x)

Conform rezultatelor obţinute, expresia oncogenei c-erbB-2 nu pare să fie asociată cu vârsta pacientelor, cu dimensiunea sau cu tipul histologic al tumorilor. Se poate, totuşi, observa că pacientele în pre-menopauză prezintă o pozitivitate pentru HER mai mică, comparativ cu cele în post-menopauză (37,5% versus 45%), iar carcinomul ductal invaziv bine diferenţiat prezintă o pozitivitate de numai 28,57%, aspect ce ar putea sugera că amplificarea oncogenei HER2/neu si supraexpresia proteinei p185 ar caracteriza mai degrabă fenotipul tumoral mai puţin diferenţiat.

Supraexpresia erbB-2 este prezentă în 54,17% din cazurile cu status ganglionar pozitiv, în timp ce, pentru cazurile cu ganglioni neimplicaţi, procentul de tumori erbB-2 pozitive este de numai 25%. Asocierea dintre supraexpresia oncogenei şi statusul ganglionar pozitiv, semnificativă statistic ($p<0,05$) în studiul nostru, reprezintă un aspect care ar putea sugera o eventuală relaţie între supraexpresia HER şi potenţialul metastazant tumoral.

Rezultatele noastre evidenţiază şi corelaţia dintre supraexpresia c-erbB-2 şi absenţa expresiei ER si PR, 66,67% dintre tumorile ER-negative fiind erbB-2+ ($p<0,05$). Expresia PR se asociază, de asemenea, invers cu expresia HER, dar rezultatele nu sunt semnificative ($p<0,1$).

14 din cele 24 de metastaze ganglionare analizate au fost erbB-2-pozitive (58,33%). Rezultatele (tab. II) relevă, din nou, asocierea semnificativă ($p<0,01$), între pozitivitatea erbB-2 şi negativitatea reacţiilor pentru expresia ER si PR. Se remarcă menţinerea fenotipului erbB-2 de la tumora primară la metastaza ganglionară, în procente importante (83,33% pentru fenotipul pozitiv şi 66,67% pentru cel negativ), ceea ce ar sugera importanţa achiziţionării supraexpresiei erbB-2 în celula tumorală şi implicarea ei în metastazare.

DISCUŢII

Tirozin-kinazele receptoare din familia EGFR preiau semnalele extracelulare, putând determina soarta celulelor: creştere/proliferare, diferenţiere, migrare sau moarte. Interacţiunea cu ligandul induce homo- sau heterodimerizarea receptorului, etapă esenţială pentru activarea sa şi pentru recrutarea substraturilor proteice, care, la rândul lor, vor iniţia cascade de semnalizare (5). Familia EGFR cuprinde: erbB-1, numit şi EGFR (receptorul pentru factorul de creştere epidermal), erbB-2 (HER2/neu), erbB-3 si erbB-4, care, datorită multiplelor posibilităţi de interacţiune între ei, constituie o vastă reţea de semnalizare, cu potenţial enorm de diversificare a mesajelor biologice (6). Supraexpresia acestor receptori are un efect nociv asupra creşterii normale celulare, conducând la transformare (7). erbB-2 este amplificat şi/sau supraexprimat

TABELUL II

Expresia erbB-2 în ganglionii axilari investigaţi

		ganglion erbB-2+ cazuri (%)	ganglion erbB-2- cazuri (%)
ER în ganglioni	ER+	5 (35,71)	9 (64,29)
	ER-	9 (90)	1 (10)
PR în ganglioni	PR+	5 (35,71)	9 (64,29)
	PR-	9 (90)	1 (10)
erbB-2 în tumora primara	erbB-2+	10 (83,33)	2 (16,67)
	erbB-2-	4 (33,33)	8 (66,67)

şi în carcinomul mamar intraductal şi în cel invaziv, aspect ce reflectă importanţa sa, atât în stadiile precoce, cât şi în cele tardive ale dezvoltării tumorale (8). Rezultatele studiului nostru evidenţiază expresia erbB-2 în carcinoamele *in situ* şi în cele invazive, dar şi la nivelul leziunilor non-maligne, începând chiar cu hiperplazia simplă (date neprezentate).

Supraexpresia erbB-2 a fost raportată în cancerul mamar ca factor de prognostic rezervat la pacientele cu status ganglionar pozitiv (9). Se pare că, cel puţin la nivelul unor linii tumorale mamare, supraexpresia erbB-2 intensifică potentialul metastatic prin creşterea abilităţilor invazive, care s-ar datora activităţii crescute a metaloproteinazelor (MMPs) implicate în degradarea matricii extracelulare (10). A fost evidenţiată o corelaţie directă între producţia de MMPs de către celulele tumorale şi comportamentul lor invaziv şi metastazant (11). Rezultatele obţinute de noi evidenţiază o reală asociere între supraexpresia erbB-2 şi prezenţa metastazelor ganglionare, ceea ce ar sugera implicarea directă a moleculei în procesul de invazie şi metastazare, aspect susţinut şi de menţinerea expresiei p185 în ganglionii investigaţi.

Studiul nostru a identificat o asociere inversă, statistic semnificativă, între expresia p185 şi expresia receptorilor hormonali, ceea ce subliniază valoarea oncogenei ca marker de diferenţiere celulară redusă, asociat unui fenotip tumoral agresiv. Este interesant că pierderea fenotipului ER+ în tumora primară şi selectarea ei pentru metastazare se însoţeşte de achiziţionarea amplificării HER2/neu, ceea ce ar sugera că pierderea expresiei receptorilor hormonali şi supraexpresia p185 reprezintă adevărate avantaje pentru celula tumorală, pentru agresivitatea şi pentru independenţa ei, care se vor reflecta în abilităţile sale invazive şi metastazante.

CONCLUZII

Identificarea corelaţiilor semnificative ($p < 0,05$) dintre expresia p185, statusul ganglionar pozitiv şi pierderea expresiei receptorilor hormonali, menţinerea sau dobândirea fenotipului ER-negativ/erbB-2-pozitiv şi la nivelul metastazelor ganglionare, aspecte evidenţiate în studiul nostru, accentuează ipoteza conform căreia pierderea expresiei receptorilor hormonali şi supraexpresia p185 reprezintă achiziţii esenţiale pentru caracterul agresiv al tumorii, pentru potenţialul său invaziv şi metastazant. Asocierea între expresia erbB-2 şi carcinomul moderat diferenţiat sugerează relaţia dintre oncogenă şi diferenţierea celulară redusă, ca reflecţie a potenţialului agresiv al acestui tip histologic.

În consecinţă, considerăm necesară investigarea expresiei erbB-2 nu numai în tumora primară, dar şi în ganglionii axilari, ca factor asociat prognosticului nefavorabil în cancerul mamar.

BIBLIOGRAFIE

1. Stern DF et al. p185, a product of the neu proto-oncogene, is a receptorlike protein associated with tyrosine kinase activity. *Mol Cell Biol* 1986 ; 6 (5) : 1729-1740.
2. Tzahar E, Yarden Y. The ErbB-2/HER2 oncogenic receptor of adenocarcinomas : From orphanhood to multiple stromal ligands. *BBA Rev Cancer* 1998 ; 1377 : M25-37.
3. Press MF, Pike MC, Chazin VR et al. HER2/neu expression in node-negative breast cancer : Direct tissue quantification by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993 ; 53 : 4960-4970.

4. Gusterson B, Machin L, Gullick W et al. Immunohistochemical distribution of c-erbB-2 in infiltrating and in situ breast cancer. *Int J Cancer* 1988 ; 5 : 842-845.
5. Carraway KL 3rd, Cantley LC. A neu acquaintance for erbB3 and erbB4 : a role for receptor heterodimerization in growth signaling cell. *Cancer Res* 1994 ; 15, 78 (1) : 5-8.
6. Alroy I, Yarden Y. The erbB-2 signaling network in embryogenesis and oncogenesis : Signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. *FEBS Lett* 1997 ; 410 : 83-86.
7. Salomon DS, Perroteau I, Kidwell WR, Tam J, Derynck R. Loss of growth responsiveness to epidermal growth factor and enhanced production of alpha-transforming growth factors in ras-transformed mouse mammary epithelial cells. *J Cell Physiol* 1987 ; 130 : 397-409.
8. Strickland LB, Dawson PJ. The Hyperplasia-to-Carcinoma Sequence in the Breast. *AIMM* 2000 ; 8 (2) : 98-103.
9. Hynes NE, Stern DF. The biology of *erbB-2/neu/HER-2* and its role in cancer. *Biochem Biophys Acta Rev Cancer* 1994 ; 1198 : 165-184.
10. Tan P, Cady B, Wanner M et al. The cell cycle inhibitor p27 is an independent prognostic marker in small ($T_{1a,b}$) invasive breast carcinomas. *Can Res* 1997 ; 57 : 1259-1263.
11. D'souza B, Taylor-Papadimitriou J. Overexpression of erbb2 in human mammary epithelial cells signals inhibition of transcription of the e-cadherin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 7202-7206.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL CU STATINE AR TREBUI RECOMANDAT MAJORITĂŢII PERSOANELOR VÂRSTNICE DIN SUA

Beneficiul terapiei cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine) la pacienţii cu risc cardiovascular crescut este bine cunoscut. Numeroase studii au arătat că pacienţii cu antecedente coronariene şi cu valori moderat crescute ale colesterolemiei la care s-a asociat tratamentul cu statine au beneficiat de o reducere semnificativă a riscului coronarian şi cerebrovascular, ca şi o scădere importantă a ratei mortalităţii. Pornind de la aceste rezultate, cercetătorii au extins aria studiilor la alte categorii de vârstă, la persoanele foarte tinere şi la persoanele vârstnice, adică peste 65 de ani. Cine beneficiază de tratament cu statine? Ghidurile Europene împreună cu Programul European de Educaţie asupra Riscurilor Colesterolului consideră că pentru aceasta este necesar a se calcula riscul global pe baza noţiunilor fundamentate de Studiul Framingham. Astfel, tratamentul cu statine este recomandat când riscul global pe următorii 10 ani depăşeşte 20% şi LDL-colesterol depăşeşte 130 mg%. Pe baza acestor elemente s-a ajuns la concluzia că persoanele vârstnice au scoruri foarte mari deoarece factorii de risc cresc pe măsura înaintării în etate. Astfel, pesoanele vârstnice ar trebuie tratate mai agresiv decât cele de vârstă mijlocie. De exemplu, o femeie în vârstă de 70 de ani care are modificări moderate ale profilului lipidic şi hipertensiune arterială sistolică izolată are un risc cardiovascular pe următorii 10 ani de 17% şi necesită tratament cu statine. Pe de altă parte, extinderea tratamentului cu statine este costisitoare : dacă jumătate din cei 50 de milioane de americani cu vârsta peste 60 de ani ar primi tratament cu statine, costul total va fi aproximativ acelaşi cu cel al costului tuturor bolilor cardiovasculare, adică în jur de 300 bilioane/an (Ansell B. Should Physicians be recommending statins for most older Americans? *Clin Geriatr* 2002 ; 10 (9) : 33-42).

Ioana-Dana Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

ANALIZA STATISTICĂ ŞI REGRESIONALĂ ÎN INTERPRETAREA REZULTATELOR DE MORFOMETRIE COMPUTERIZATĂ

Irina-Draga Căruntu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Disciplina de Histologie, Facultatea de Medicină Stomatologică

STATISTICAL AND REGRESSION ANALYSIS IN INTERPRETING COMPUTERIZED MORPHOMETRIC RESULTS (Abstract) : The aim of the study is to construct the statistical framework requested by the interpretation of the results obtained through computerized morphometry procedures. The study also includes the regression analysis of the investigated quantitative features. **Material and methods** : The automatic measurements performed under Zeiss KS400 environment were achieved on a microscopic specimen of dental pulp. The areas and the perimeters were determined for 139 fibroblasts, so as to define two statistical series able to characterize the size of the cells. **Results and discussions** : The results are formulated in both analytic and numerical terms, the latter relying on the graphical support and computational resources of Zeiss KS400 environment. Also, the mathematical support is implemented. The research focuses on three key aspects : (i) the role of the class organization (clustering) in the correct evaluation of the measured cellular areas, (ii) the global characterization of these areas by the standard statistical indices, (iii) the linear and quadratic regression perimeter versus area. **Conclusions** : The study is based on a concrete morphometric investigation of a dental pulp microscopic specimen, but the statistical and regression analysis can be applied to any other kind of specimen that undergoes a morphometric examination. The implementation under Zeiss KS400 is easy adaptable to other software environments providing similar facilities. For an exhaustive approach, in accordance with the sampling and selection laws, this type of study should be successively practiced on several fields of the microscopic specimens. **Key words** : COMPUTERIZED MORPHOMETRY, STATISTICAL AND REGRESSION ANALYSIS, FIBROBLASTS

Măsurătorile care se referă la trăsăturile cantitative ale mai multor entităţi de acelaşi tip, dintr-un câmp microscopic studiat, furnizează rezultate ce caracterizează atât fiecare entitate în parte, cât şi ansamblul acestora (2,4). Având în vedere neuniformitatea rezultatelor provenite din măsurarea entităţilor respective, ansamblul nu poate fi caracterizat decât în termeni statistici. Astfel, informaţiile statistice despre un câmp microscopic vizează într-o oarecare măsură mulţimea tuturor entităţilor de acelaşi tip (care este cu mult mai vastă decât numărul entităţilor incluse în câmpul analizat). În limbaj matematic, mulţimea tuturor entităţilor de acelaşi tip constituie o populaţie statistică, în timp ce mulţimea entităţilor dintr-un câmp reprezintă un eşantion sau o selecţie (5,6,11).

Lucrarea a urmărit să dezvolte studiul statistic şi de regresie necesitat de interpretarea rezultatelor obţinute prin tehnici de morfometrie computerizată. Acest studiu a fost aplicat pe un eşantion celular corespunzător unui câmp microscopic, anume ales spre a-i asigura reprezentativitatea în raport cu întreaga mulţime a entităţilor celulare similare. Informaţiile numerice extrase în urma procedurii automate de măsurare au fost tratate ca serii statistice

aferente unor variabile aleatoare asociate diferitelor trăsături de interes. Analiza statistică a fost realizată atât în termeni grafici cât şi analitici, cu referire la aria celulară, fiind complementată de investigarea dependenţei stohastice dintre aria şi perimetrul celular, prin metode regresionale.

Prezentul demers ştiinţific se înscrie în cadrul larg al citologiei şi histologiei cantitative şi analitice, direcţie de cercetare recent relansată la un înalt nivel de performanţă datorat programelor specializate care rafinează precizia măsurătorilor la nivel de pixel (7,10). În aceste condiţii, prin introducerea analizei statistice şi regresionale, morfometria microscopică dobândeşte un fundament de factură cantitativă complet, în totală compatibilitate cu principiile medicinei bazate pe dovezi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul luat în studiu a fost reprezentat de un preparat microscopic de pulpă dentară, din care s-a ales câmpul reprezentativ, cu rol de eşantion, din imaginea digitală reprodusă în fig. 1. S-a urmărit stabilirea dimensiunilor pentru fibroblastele pulpare în scopul unei caracterizări statistice a eşantionului considerat. Pentru măsurarea automată a fost utilizat mediul software Zeiss KS400 (număr licenţă 0400183), rulând sub Microsoft Windows, măsurătorile fiind precedate de prelucrarea numerică adecvată a imaginii din fig. 1 (îmbunătăţire luminozitate/contrast, segmentare, eliminare a regiunilor considerate nesemnificative). Această prelucrare a condus la obţinerea imaginii binare din fig. 2, în care regiunile albe corespund celulelor ce fac obiectul măsurătorilor. Menţionăm faptul că din totalul celor 145 de regiuni albe, au fost eliminate acelea considerate nesemnificative din punct de vedere al celularităţii (adică având fie arii foarte mici, însemnând zgomote, fie arii foarte mari, datorate unor suprapuneri celulare sau prezenţei unor elemente de vascularizaţie).

Au fost utilizate proceduri specializate ale Zeiss KS400 spre a determina aria şi perimetrul tuturor celor 139 celule de interes, care astfel definesc două serii statistice.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Seria statistică aferentă variabilei aleatoare empirice ce exprimă aria celulară se reprezintă grafic într-o manieră sintetică prin intermediul histogramelor organizate pe un număr convenabil de clase.

Considerând o grupare a valorilor luate de variabila aleatoare empirică pe 6 clase egale, de amplitudine 10 µm², se obţine histograma frecvenţelor relative din fig. 3. Comparativ, în fig. 4 este prezentată histograma frecvenţelor relative pentru o gru-

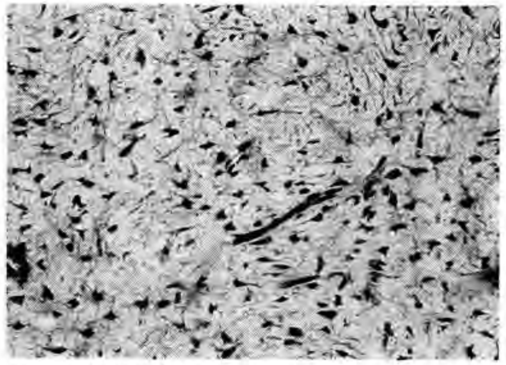


Fig. 1. Pulpă dentară - zonă centrală - imagine iniţială pentru măsurători

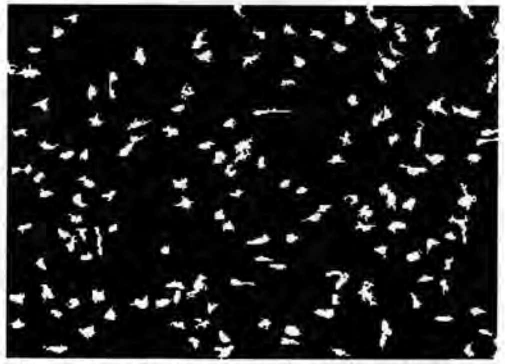
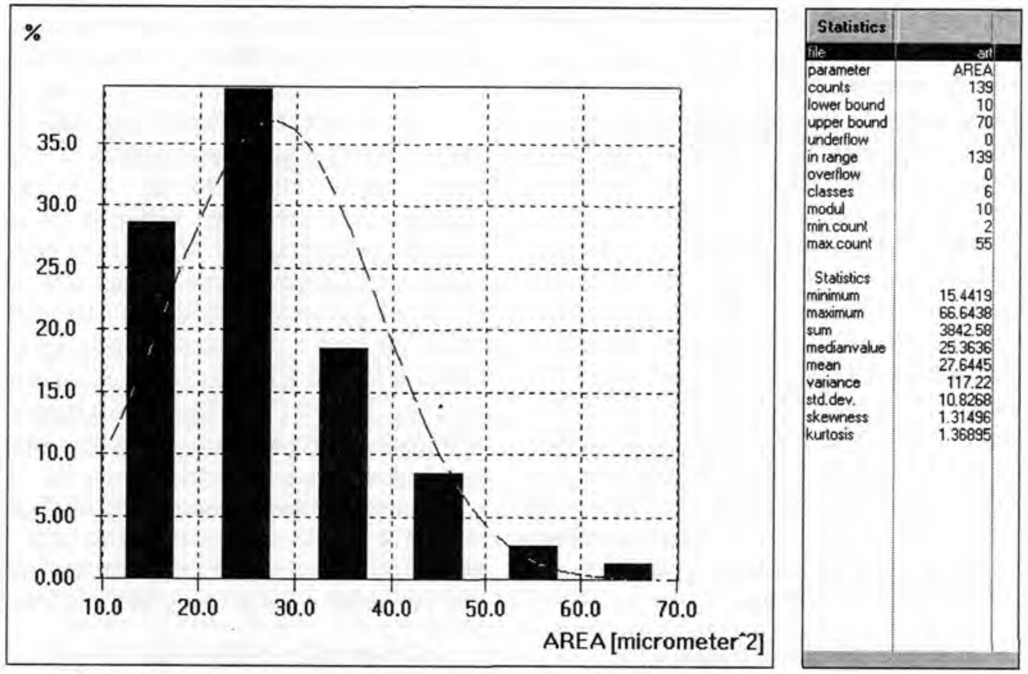
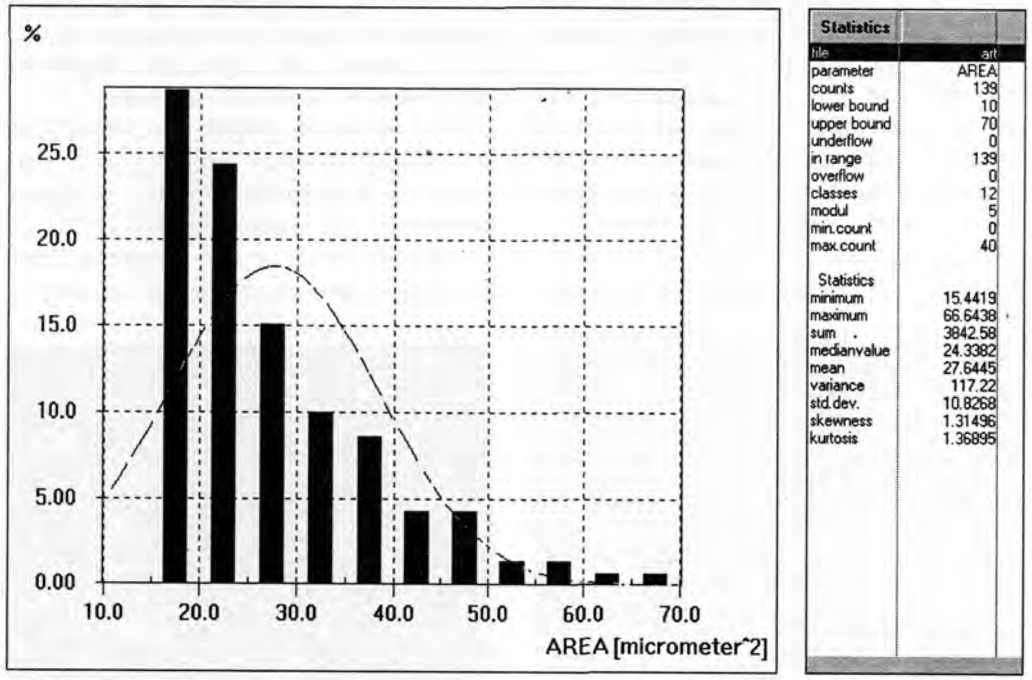


Fig. 2. Imagine binară rezultată din prelucrarea numerică adecvată a imaginii din fig. 1



Statistics	
file	art
parameter	AREA
counts	139
lower bound	10
upper bound	70
underflow	0
in range	139
overflow	0
classes	6
modul	10
min.count	2
max.count	55
Statistics	
minimum	15.4419
maximum	66.6438
sum	3842.58
medianvalue	25.3636
mean	27.6445
variance	117.22
std.dev.	10.8268
skewness	1.31496
kurtosis	1.36895

Fig. 3. Histograma frecvenţelor relative pentru aria celulară, organizată pe 6 clase egale



Statistics	
file	art
parameter	AREA
counts	139
lower bound	10
upper bound	70
underflow	0
in range	139
overflow	0
classes	12
modul	5
min.count	0
max.count	40
Statistics	
minimum	15.4419
maximum	66.6438
sum	3842.58
medianvalue	24.3382
mean	27.6445
variance	117.22
std.dev.	10.8268
skewness	1.31496
kurtosis	1.36895

Fig. 4. Histograma frecvenţelor relative pentru aria celulară, organizată pe 12 clase egale

pare pe 12 clase egale, de amplitudine 5 mm^2. Din cele două histograme se observă imediat că rezultatele măsurătorilor sunt dispuse preponderent în domeniul de valori 10-40 µm^2. Utilizarea celor două modalităţi de grupare pe clase dovedeşte că reducerea judicioasă a amplitudinii nuanţează informaţiile despre modul de dispunere. Astfel, dacă din fig. 3 reiese că 29% din celule au arii cuprinse între 10 şi 20 µm^2, fig. 4 arată că, de fapt, ariile tuturor acestor celule sunt mai mari de 15 µm^2 (neexistând nici o valoare în intervalul 10-15 µm^2). Această ultimă constatare este în concordanţă cu valoarea minimă de 15,44 µm^2 a ariilor celulare ce alcătuiesc seria statistică. Valoarea maximă de 66,64 µm^2 justifică limitarea domeniului de valori considerat pentru arii în fig. 3 şi fig. 4 la 10-70 µm^2. Totodată, se mai poate remarca rafinarea interpretării privind celulele cu arii între 20 şi 30 µm^2 care reprezintă 39,5% din volumul eşantionului şi despre care fig. 4 arată că se distribuie 24,5% între 20 şi 25 µm^2, respectiv 15% între 25 şi 30 µm^2. Mai mult, fig. 4 evidenţiază că intervalul 15-25 µm^2 (care nu este explorabil în histograma din fig. 3) conţine 53,5% din totalul ariilor măsurate. Atragem atenţia însă că reducerea exagerată a amplitudinii claselor nu este în general recomandată, deoarece va conduce la clase vide şi la o histogramă plată, nesugestivă ca reprezentare grafică.

În fig. 5 se prezintă histograma cumulativă, care este o funcţie crescătoare de tip scară, cu 12 trepte, corespunzătoare celor 12 clase din histograma frecvenţelor relative din fig. 4 (de tip necumulativ). Evident, informaţiile furnizate de fig. 4 şi fig. 5 sunt echivalente, rămânând ca utilizatorul să opteze pentru reprezentarea de tip cumulativ sau necumulativ.

Informaţiile oferite de histograme sunt sintetizate de un număr de indicatori ce caracterizează atât modul de grupare a valorilor obţinute prin măsurare, cât şi tendinţa de împrăştiere a acestora (5,6,8,9,11). Gruparea se realizează în jurul *mediei empirice*,

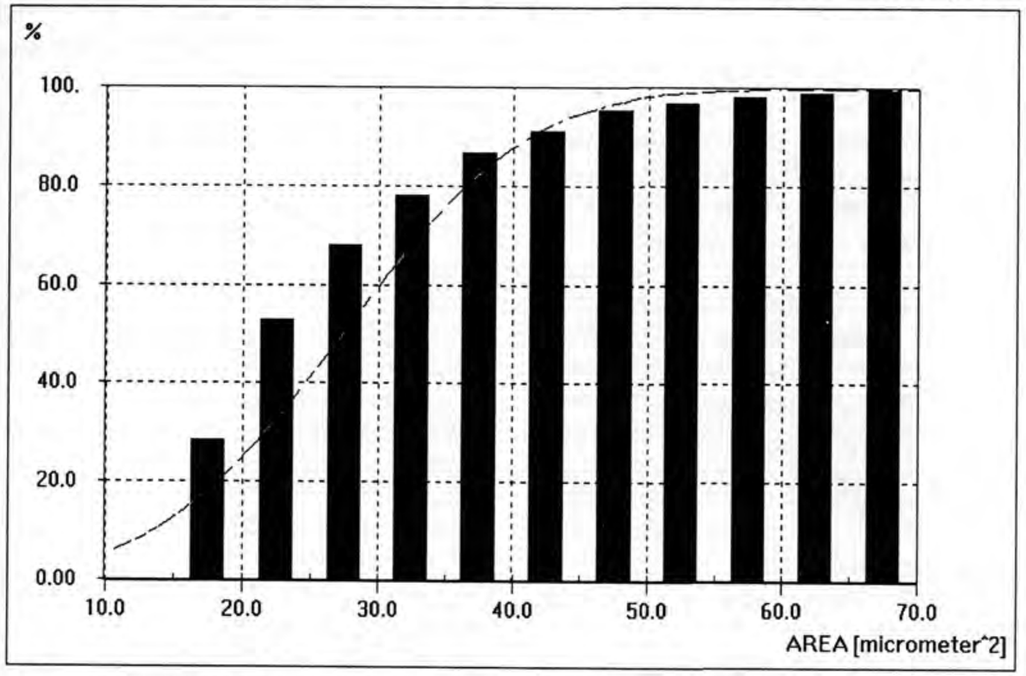


Fig. 5. Histograma cumulativă pentru aria celulară, cu organizare pe 12 clase egale

$$\bar{x} = 27{,}6445\ \mu\text{m}^2 = \frac{x_1 + \ldots + x_N}{N} = \frac{1}{N}\sum_{j=1}^{N} x_j$$

unde x_j notează ariile celor $N = 139$ de celule. Tendinţa de împrăştiere rezultă în conformitate cu *dispersia*

$$\overline{s_x}^2 = 117{,}22 = (1/N)\sum_{j=1}^{N}(x_j - \bar{x})^2$$

sau, echivalent, cu *deviaţia standard*.

$$\overline{s_x} = 10{,}8268\ \mu\text{m}^2$$

În general vorbind, maniera de exprimare a dispersiei empirice $\overline{s_x}^2$ prin raportare la media $\bar{x}$ este specifică unei clase largi de indicatori, denumiţi *momente centrate empirice de ordin q*, definiţi prin

$$(m_x)_q = \frac{1}{N}\sum_{j=1}^{N}(x_j - \bar{x})^q$$

şi care sunt utilizaţi mai jos pentru $q = 3$ şi, respectiv, $q = 4$.

Factorul de asimetrie

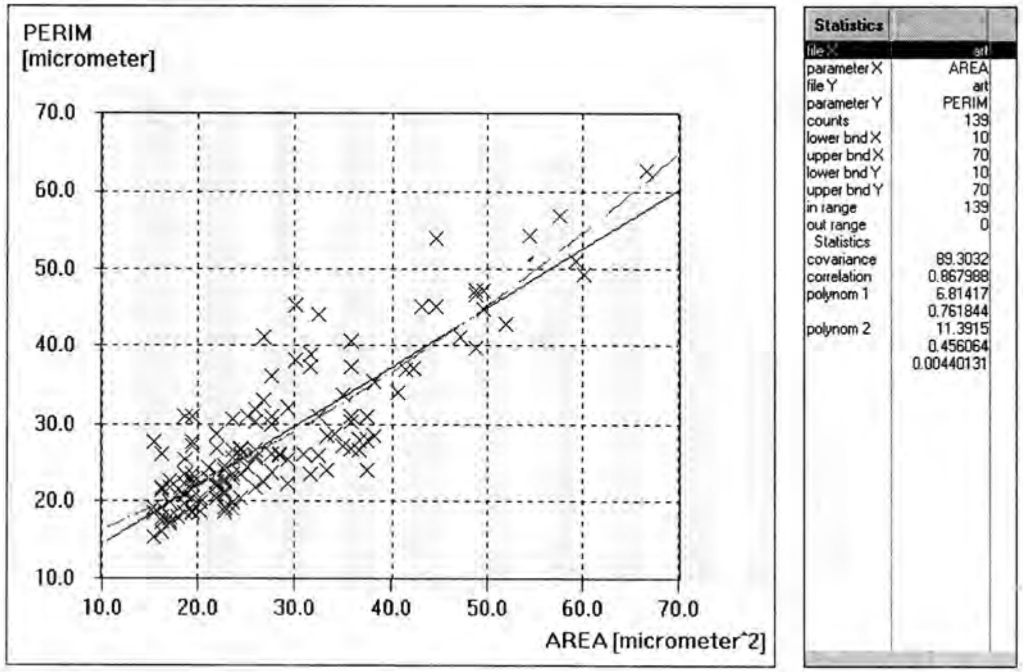
$$a_x = 1{,}31496 = (m_x)_3 / \overline{s_x}^3$$

evidenţiază etalarea preponderentă a valorilor la dreapta mediei empirice (asimetrie pozitivă), aspect vizibil pe histogramele din fig. 3 şi fig. 4. *Excesul* este de tip leptocurtic, corespunzător unei aluri boltite a aceloraşi histograme.

$$e_x = 1{,}36895 = (m_x)_4 / \overline{s_x}^4 - 3$$

Precizăm că indicatorii evaluaţi anterior se referă la seria statistică, iar modul lor de calcul nu este afectat de gruparea pe clase folosită în reprezentările grafice de tip histogramă. De aceea, informaţiile statistice ce acompaniază histogramele din fig. 3 şi fig. 4 prezintă valori identice pentru indicatorii respectivi.

În urma obţinerii seriei statistice din măsurători, este firesc a ne pune problema ca din datele experimentale (definind o distribuţie empirică) să deducem (cu o precizie cât mai bună) o distribuţie teoretică de tip continuu ce ar putea fi asociată celei empirice. Histogramele din fig. 3 şi fig. 4 sugerează vizual un aspect de clopot, ceea ce motivează deducerea unui echivalent discret al legii normale (tip Gauss) asociată lor (adică având aceeaşi medie şi dispersie ca a variabilei aleatoare empirice). Verificarea riguroasă a faptului că repartiţia empirică este de tip Gauss se abordează cu ajutorul unor teste speciale de verificare a ipotezelor statistice (5,8), aparatul matematic necesar depăşind însă cadrul propus în această lucrare. De aceea, ne limităm la o comparaţie grafică între histogramele din fig. 3 şi fig. 4, pe de o parte, şi echivalentul discret al legii normale, reprezentat grafic cu linie întreruptă în ambele figuri, pe de altă parte.



Statistics	
file X	art
parameter X	AREA
file Y	art
parameter Y	PERIM
counts	139
lower bnd X	10
upper bnd X	70
lower bnd Y	10
upper bnd Y	70
in range	139
out range	0
Statistics	
covariance	89.3032
correlation	0.867988
polynom 1	6.81417 0.761844
polynom 2	11.3915 0.456064 0.00440131

Fig. 6. Diagramă de dispersie - perimetrul funcţie de aria celulară

Conform fig. 3, obţinerea practică a unei repartiţii normale cu parametrii menţionaţi ar însemna ca rezultatele măsurătorilor să se plaseze cu următoarele frecvenţe relative: 18%, 35%, 30%, 10%, 2%, în intervalele [10, 20), [20, 30), [30, 40), [40, 50), respectiv, [50, 60] µm^2. Prin înjumătăţirea intervalelor, conform fig. 4, obţinerea practică a unei repartiţii normale cu parametrii menţionaţi ar însemna ca rezultatele măsurătorilor să se plaseze cu următoarele frecvenţe relative: 7%, 11%, 16,5%, 18,5%, 16,5%, 13,5%, 7%, 3%, 1,5%, 0,5%, în intervalele [10, 15), [15, 20),[20, 25), [25, 30), [30, 35), [35, 40), [40, 45), [45, 50), [50, 55) şi, respectiv, [55, 60] µm^2.

Din examinarea histogramelor din fig. 3 şi fig. 4, precum şi din calcularea asimetriei şi excesului, nu se poate lua o decizie categorică privind apropierea repartiţiei experimentale de una teoretică de tip Gauss. Având în vedere că variabila aleatoare empirică, prin însăşi semnificaţia ei de arie, nu poate lua decât valori pozitive, este evident faptul că aceasta nu poate respecta riguros o distribuţie de tip normal (care ia şi valori negative). În acest sens merită de amintit, fără a intra în detalii, posibilitatea de a studia repartiţia empirică în raport cu legi de tip normal trunchiat, lognormal sau gamma (5).

În aprecierea dimensiunilor celulare, în special la celulele cu forme neregulate, de tip stelat, un element suplimentar poate fi oferit de analiza de corelaţie între seria statistică aferentă ariei $x_1, x_2, \ldots, x_N$ şi cea aferentă perimetrului $y_1, y_2, \ldots, y_N$, $N = 139$. O primă constatare, de factură intuitivă, cu privire la posibila dependenţă dintre cele două variabile aleatoare empirice, se poate formula în urma construirii reprezentării grafice de tip diagramă de dispersie, din fig. 6. Se observă că majoritatea valorilor sunt plasate deasupra primei bisectoare, ceea ce confirmă că valorile perimetrelor sunt, în general, mai mari decât cele ale ariilor celulelor.

Efectuarea calculelor în baza formulei

$$\rho_{xy} = \frac{(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\overline{s_x}\,\overline{s_y}}$$

conduce la valoarea $\rho_{xy} = 0{,}867$. Valoarea apropiată de 1 a factorului de corelaţie indică existenţa unei anumite dependenţe liniare; pozitivitatea factorului de corelaţie arată că aria şi perimetrul variază în acelaşi sens (fapt care, sub raport intuitiv, era de aşteptat).

Informaţiile specifice diagramei de dispersie (cu sau fără desenarea explicită a acesteia) se pot exploata în detaliu prin metoda regresiei, ce permite găsirea unei dependenţe (liniare sau neliniare) a lui y (perimetru) ca funcţie de x (arie), exprimată analitic, fiind denumită funcţie de regresie (8,9). Funcţia de regresie are drept corespondent grafic în planul diagramei de dispersie o curbă, denumită curbă de regresie. Coeficienţii funcţiei (curbei) de regresie se obţin prin minimizarea distanţei de la curba de regresie la toate punctele diagramei de dispersie, pe baza principiului "celor mai mici pătrate". Acest principiu urmăreşte minimizarea funcţiei

$$J = \sum_{i=1}^{N} (y_i - y(x_i))^2$$

în raport cu coeficienţii de regresie (necunoscuţi la începutul operaţiunii de minimizare).

Utilizând regresia liniară se obţine funcţia de regresie $y(x) = 0{,}761844x + 6{,}814$, căreia îi corespunde dreapta de regresie din fig. 6, trasată cu linie continuă. Utilizând regresia parabolică se obţine funcţia de regresie $y(x) = 0{,}004401x^2 + 0{,}456064x + 11{,}3915$, căreia îi corespunde parabola de regresie din fig. 6, trasată cu linie întreruptă. Se remarcă faptul că termenul de gradul doi are un coeficient foarte mic în raport cu cel al termenului liniar, ceea ce face ca parabola să fie foarte aplatizată, apropiindu-se de o dreaptă (fapt uşor sesizabil în figură). Schimbând rolul variabilelor x şi y, calitatea regresiei parabolice (adică x polinom de gradul 2 în y) nu se îmbunătăţeşte. Astfel, putem aprecia că, pentru succesiunea de măsurători considerată, dependenţa perimetru-arie este, în esenţă, de tip liniar.

CONCLUZII

Informaţiile prezentate şi discutate în lucrare au avut drept scop dezvoltarea unui punct de vedere statistic, fundamentat teoretic, pentru interpretarea în manieră globală a rezultatelor măsurătorilor efectuate asupra unui ansamblu de entităţi similare situate într-un câmp de observaţie microscopică. Aceste informaţii includ atât suportul de calcul matematic, cât şi evaluări numerice şi reprezentări grafice obţinute automat prin exploatarea mediului Zeiss KS400. Lucrarea se referă la investigarea morfometrică concretă a unui preparat microscopic de pulpă dentară, dar modalitatea de desfăşurare a analizei statistice şi de regresie poate fi extrapolată pentru orice alt tip de preparat microscopic supus unor operaţii morfometrice. Totodată, analiza statistică şi de regresie poate fi condusă în termeni asemănători făcând apel la facilităţile altor medii software dotate cu instrumente adecvate. Pentru o abordare exhaustivă, în conformitate cu legile eşantionării şi selecţiei (1,3), acest tip de studiu trebuie aplicat succesiv unui număr cât mai mare de câmpuri diferite ale preparatelor microscopice.

BIBLIOGRAFIE

1. Campbell S. *Unbiased Sampling*, http : //www.uv.gla.ac.uk/departments/obstetrics/Imaging/; 2002.
2. Collan Y et al. Scope and concepts of quantitative histopathology. *Acta Stereol* 1992 ; 11 : 3-23.
3. Gundersen HJG, Osterby R. Optimizing sampling efficiency of stereological studies in biology : or "Do more less well ! ". *J Microscopy* 1981 ; 121 : 65-72.
4. Hamilton PW, Allen DC. Morphometry in histopathology. *J Pathol* 1995 ; 175 : 369-376.
5. Iosifescu M, Moineagu C, Trebici V, Ursianu E. *Mică enciclopedie de statistică*. Bucureşti : Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1985.
6. Mihoc Ch, Micu N. *Elemente de teoria probabilităţii şi statistică*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 1971.
7. Pratt WK. *Digital Image Processing*. 3rd ed. John Riley & Sons, 2001.
8. Rumşiski IZ. *Prelucrarea matematică a datelor experimentale*. Bucureşti : Ed. Tehnică, 1974.
9. Şabac IGh, Cocârlan P, Stănăşilă O, Topală A. *Matematici speciale*. vol. II. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 1983.
10. Shapiro LG, Stockman GC. *Computer Vision*. Upper Saddle River : Prentice Hall, 2001.
11. Văleanu I, Hâncu M. *Elemente de statistică generală*. Bucureşti : Ed. Litera, 1990.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

ANTAGONIZAREA EFECTELOR CONTRACTILE ALE ANGIOTENSINEI II DE CĂTRE POLIAMINE LA NIVELUL AORTEI IZOLATE DE ŞOBOLAN

Natalia Costuleanu[1], Liliana Foia[1], Simona Mihaela Slătineanu[2],
L.L. Indrei[3], M. Costuleanu[4], Gh. Petrescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Biochimie
3 Disciplina de Igiena alimentaţiei
4 Disciplina de Fiziopatologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Fiziologie

POLYAMINES ANTAGONIZING ANGIOTENSIN II CONTRACTILE EFFECTS IN ISOLATED RAT AORTA (Abstract) : Our study showed that the administration in pre-treatment of some polyamines (especially spermine and spermidine and almost null agmatine, putrescine and cadaverine) reduced the contractile effects of angiotensin II (Ang II) in isolated rat aorta. These effects might not be associated to the interference of clathrin coated vesicles (coated pits) formation or caveolae interaction (and thus to Ang II internalization through AT_1 receptors). In contrast, these effects seem to be due to the interaction with voltage-gated membrane Ca^{2+} channels. Therefore, the alteration of transmembrane Ca^{2+} fluxes does not exclude the involvement of internalization process through coated pits or caveolae, since the endocytosis mediated by these phenomena essentially needs Ca^{2+}. In addition, the inhibitory effects are dependent on the number of positive charges of the polyamine molecules. **Key words** : ANGIOTENSIN II, POLYAMINES, PHENYLARSINE OXIDE, CLATHRIN COATED VESICLES, AORTA, RAT, VOLTAGE-GATED Ca^{2+} CHANNELS

Endocitoza receptorilor, sau internalizarea, este o caracteristică generală a receptorilor membranari, realizată prin mecanisme veziculare. Proteinele de la suprafaţa celulelor se pot internaliza prin intermediul veziculelor coafate de clatrină (1), veziculelor necoafate (2) sau caveolelor (3). Internalizarea mediată de veziculele coafate de clatrină reprezintă mecanismul major de endocitoză a receptorilor cuplaţi cu proteinele G.

După cum bine se ştie, receptorii angiotensinici AT_1 prezintă o structură cu 7 domenii trans-membranare, asemănătoare multor receptori cuplaţi cu proteinele G. Clasic, se consideră că majoritatea efectelor biologice ale sistemului renină-angiotensină sunt realizate prin intermediul angiotensinei II (Ang II). Cuplarea Ang II (din circulaţia sistemică sau produsă local) cu receptorul specific plasmalemal de tip AT_1 determină internalizarea rapidă a acestuia (4). Internalizarea rapidă a receptorului AT_1 este independentă de activarea proteinelor G, dar strâns dependentă de prezenţa unui domeniu bogat în serină şi treonină la nivelul capătului citoplasmatic al receptorului (5). Internalizarea complexului ligand-receptor este considerată a fi extrem de importantă pentru desensibilizarea şi reciclarea receptorilor pentru angiotensină (6). Totuşi, o serie de autori consideră că desensibilizarea receptorului angiotensinic de tip AT_1 nu necesită obligatoriu endocitoza (internalizarea) receptorului şi cuplarea cu proteinele G (7). Acest proces poate contribui, pe lângă desensibilizare şi reciclare, şi la generarea unui semnal celular susţinut de către stimularea AT_1 şi/sau la acumularea intracelulară a angiotensinei. Sechestrarea Ang II în variate tipuri de celule de tip vascular şi cardiac, suprarenalian şi renal, care exprimă niveluri mari de receptor angiotensinic AT_1, ar permite nu numai acumularea, dar şi acţiuni intracrine ale acesteia (8).

Printre inhibitorii internalizării receptorilor cuplaţi cu proteinele G se numără şi poliaminele. După cum este bine cunoscut, spermina poate interfera cu formarea veziculelor coafate de clatrină. În plus, cadaverina este un inhibitor al internalizării receptorilor AT_1 prin intermediul caveolelor.

Poliaminele joacă roluri reglatorii intracelulare esenţiale pentru creşterea şi diferenţierea celulară. Poliaminele sunt policationi în spaţiul citosolic, iar acetilarea reprezintă primul pas în metabolismul lor la acest nivel. În multe studii, poliaminele au relaxat musculatura netedă uterină, a tractului respirator, intestinală, a vasului deferent şi vasculară. Intensităţile efectelor hipotensive ale acetilpoliaminelor şi poliaminelor sunt descrescătoare astfel: spermină > acetilspermină > acetilspermidină = spermidină. Pre-tratamentul şobolanilor cu calciu reduce efectele hipotensive ale poliaminelor (9). Scopul prezentei lucrări a fost reprezentat de consecinţele interferării de către poliamine (spermină, spermidină, agmatină, cadaverină şi putresceină) a căilor veziculelor coafate de clatrină şi caveolelor asupra contracţiilor induse de Ang II la nivelul aortei izolate de şobolan (10).

MATERIAL ŞI METODE

Pentru experimente s-au folosit şobolani adulţi masculi rasa Wistar, cântărind 150-200 g, crescuţi în condiţii obişnuite şi identice de laborator. Aceştia au fost decapitaţi şi exsanguinaţi după anesteziere. Aorta toracică a fost îndepărtată rapid şi tăiată în inele de 2 mm lungime. Endoteliul a fost îndepărtat iar inelele montate într-o baie de organ de 2 ml. Activitatea mecanică a fost înregistrată folosind un traductor de forţă izometrică şi înregistratoare (tip Radelkis, Budapesta, sau Carl Zeiss). Baia de organ de 2 ml a conţinut soluţie Krebs-Henseleit (pH=7,4) cu următoarea compoziţie (în mM): NaCl, 118; KCl, 4,8; $CaCl_2$, 2,5; $MgSO_4$, 1,6; KH_2PO_4, 1,2; $NaHCO_3$, 25; glucoză, 5,5. Serul Krebs-Henseleit a fost menţinut la 37°C şi aerat continuu cu 95 % O_2 şi 5 % CO_2. Tensiunea iniţială a fost de 2 g, preparatul fiind lăsat să se echilibreze sub această tensiune 2 ore înainte de începerea experimentelor propriu-zise. Lipsa unui endoteliu funcţional a fost verificată prin incapacitatea inelelor de aortă de a se relaxa ca răspuns la administrarea de carbacol 10^{-5} M atunci când au fost pre-contractate.

Toate experimentele au fost realizate pe inele capabile de reproducerea unor contracţii la K^+ 45 mM fără variaţii mai mari de 10 %, după stabilizare. Astfel, după contracţia stabilă indusă de K^+ 45 mM, au fost administrate spermină, spermidină, agmatină, cadaverină şi putresceină, 10^{-5} M în baie, timp de 15 minute, înainte de administrarea Ang II, 80 nM. Într-o altă serie de experimente, oxidul fenilarsenic, 1 mM în baie, a fost administrat separat şi concomitent cu poliaminele.

Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" din Iaşi.

Semnificaţia statistică a rezultatelor a fost evidenţiată utilizând testul de varianţă ANOVA şi post-testul Bonferroni, iar rezultatele au fost exprimate procentual (medie ± D.S.; n=6) faţă de contracţia 100 % indusă de K^+ 45 mM.

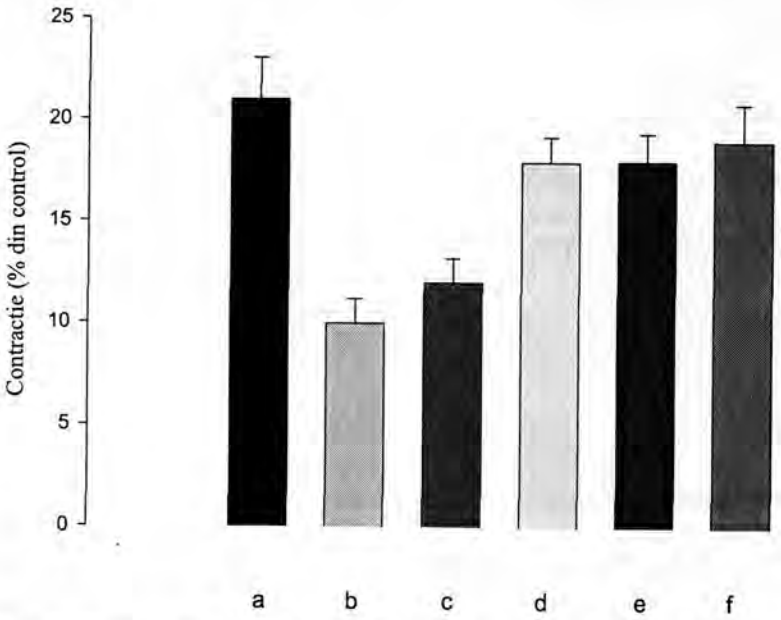


Fig. 1. Efectele contractile ale Ang II 80 nM la nivelul aortei izolate de şobolan (a) sunt reduse de prezenţa în pre-tratament a 10^{-5} M spermină (b) şi spermidină (c), însă nu sunt afectate semnificativ de către putresceină (d), cadaverină (e) şi agmatină (f). Rezultatele au fost exprimate procentual (medie ± D.S.; n=6) faţă de contracţia 100 % indusă de K^+ 45 mM

REZULTATE

Nu s-au observat fluctuaţii ale tensiunii bazale pentru preparatele fără endoteliu. În plus, lipsa endoteliului funcţional a fost dovedită prin incapacitatea inelelor de aortă de a se relaxa ca răspuns la administrarea de carbacol 10^{-5} M atunci când au fost pre-contractate.

Administrarea Ang II (8 x 10^{-8} M) a indus o contracţie a aortei izolate de şobolan de 21 ± 2,06 % faţă de contracţia martor, stabilă, indusă de K^+ 45 mM (n=6, $p<0,05$).

Administrările sperminei şi spermidinei în pre-tratament (10^{-5} M, 15 minute) au redus semnificativ contracţiile induse de Ang II în aorta izolată de şobolan. Pe de altă parte însă, putresceina, cadaverina şi agmatina au avut efecte inhibitorii nesemnificative asupra contracţiilor induse de Ang II (fig. 1).

Administrarea concomitentă cu poliaminele a 1 mM oxid fenilarsenic nu a avut efecte aditive semnificative, ci doar efecte maxime, apropiate de cele ale oxidului fenilarsenic administrat singur în pre-tratament. Efectele inhibitorii ale 1 mM oxid fenilarsenic au fost cu aproximativ 4 % mai mici decât cele ale sperminei (observaţii personale, date neprezentate).

DISCUŢII

Administrate parenteral la câine sau şobolan, poliaminele induc hipotensiune. Administrarea sperminei i.v. la câini în bolus a indus un efect hipotensiv reversibil, prin modificarea rezistenţei vasculare periferice. Dovada că efectul sperminei nu a fost indus de agenţi circulanţi a fost oferită de capacitatea acesteia de a relaxa aorta de cobai izolată, pre-contractată. Astfel, efectele relaxante ale poliaminelor asupra musculaturii netede ar putea fi ubicvitare.Astfel, modificările concentraţiilor poliaminelor tisulare pot juca un rol în reglarea fluxului sanguin tisular (11).

În plus, efectele sperminei şi acetilsperminei au fost urmărite la nivelul inelelor de aortă şi la nivelul *strip*-urilor de arteră a cozii, ambele de şobolan. Ambii compuşi au relaxat preparatele arteriale pre-contractate, iar această relaxare a putut fi blocată prin creşterea concentraţiei calciului extracelular. *Strip*-urile de arteră a cozii au fost mai sensibile la acetilspermină comparativ cu inelele de aortă (9).

După cum bine se ştie, poliaminele (spermina şi, posibil, spermidina) pot inhiba formarea veziculelor coafate de clatrină (12), alterând internalizarea receptorilor cuplaţi cu Ang II. Pe de altă parte, oxidul fenilarsenic inhibă extrem de puternic formarea veziculelor coafate de clatrină şi deci internalizarea pe această cale (13). O serie de rezultate obţinute anterior au sugerat că efectele inhibitorii ale poliaminelor asupra contracţiilor induse de Ang II la nivelul aortei izolate de şobolan s-ar datora blocării formării veziculelor coafate de clatrină (14). O altă ipoteză luată în calcul a fost interferarea endocitozei pe calea caveolelor, ştiind că monodansilcadaverina şi cadaverina sunt antagonişti funcţionali ai acestora (15). În plus, prezenţa unui motiv de legare asemănător caveolinei (phiXphiXXXXphiXXphi, în care *phi* este un rest aromatic) la nivelul capătului citoplasmatic al receptorului AT_1 sugerează o implicare a caveolelor în funcţionalitatea acestui tip de receptor. Cu toate acestea, în mod surprinzător, proporţia receptorului AT_1 găsit în caveole a fost minoră în condiţii bazale şi nu a crescut în condiţii de stimulare. Toate datele obţinute sugerează că motivul de legare asemănător caveolinei de pe receptorul AT_1 nu promovează localizarea receptorului pe caveole, însă mai degrabă acţionează ca un situs "docking" pentru proteinele reglatorii care modulează calea şi funcţionalitatea receptorului (16).

Datele noastre sugerează că efectele inhibitorii ale poliaminelor asupra contracţiilor induse de Ang II la nivelul aortei izolate de şobolan s-ar datora unui alt mecanism: interacţiunea cu canalele de Ca^{2+} membranare, dependente de voltaj. Această concluzie este sugerată de efectele oxidului fenilarsenic (deja menţionate), dar şi de efectele poliaminelor în mediu cu $[Ca^{2+}]_o$. Astfel, spermina şi spermidina au inhibat contracţiile induse de adăugarea Ca^{2+} şi Ang II în mediul cu $[Ca^{2+}]_o$, însă nu au avut nici un efect asupra contracţiilor tranzitorii induse numai de Ang II în mediu cu $[Ca^{2+}]_o$ (observaţii personale, date neprezentate). Observaţiile noastre sunt în concordanţă şi cu alte date experimentale. Astfel, spermina şi spermidina, dar nu putresceina, au redus contracţia musculaturii netede a arterei bazilare şi femurale de şobolan *in vitro*. Un rol central a fost atribuit blocării influxului de Ca^{2+} prin canalele de Ca^{2+} operate de voltaj. Astfel, unele poliamine ar putea altera perfuzia cerebrală prin inhibarea contractilităţii vasculare (17). Administrarea extracelulară a poliaminelor induce relaxarea celulelor musculare netede vasculare şi intestinale prin inhibarea activităţii canalelor de Ca^{2+} membranare. Administrarea intracelulară a poliaminelor poate afecta de asemenea proprietăţile canalelor de Ca^{2+}. Poliaminele ar putea creşte sensibilitatea maşinăriei contractile la Ca^{2+} prin inhibarea activităţii miozin fosfatazei. Nivelul de inhibare a canalelor de Ca^{2+} şi a activităţii fosfatazei sunt dependente de numărul de sarcini pozitive de pe molecula de poliamină (18).

CONCLUZII

Studiul nostru arată că administrarea în pre-tratament a poliaminelor (în special spermina şi spermidina şi aproape deloc agmatina, putresceina şi cadaverina) a redus efectele contractile ale Ang II, administrată extracelular, la nivelul aortei izolate de şobolan. Aceste efecte nu par a se datora interferării formării veziculelor coafate de clatrină sau interacţiunii cu caveolele (şi deci internalizării Ang II prin intermediul receptorilor AT_1). Din contră, aceste efecte par a se datora interacţiunii cu canalele de Ca^{2+} dependente de voltaj, membranare. Totuşi, alterarea fluxurilor de Ca^{2+} transmembranare nu exclude implicarea internalizării prin intermediul veziculelor coafate de clatrină sau caveolele, endocitoza prin aceste fenomene necesitând în mod esenţial Ca^{2+}. În plus, efectele inhibitorii sunt dependente de numărul de sarcini pozitive de pe molecula de poliamină.

MULŢUMIRI

Aceste studii au fost realizate cu fonduri provenite parţial din contractele de cercetare încheiate cu Ministerul Educaţiei şi Cercetării (granturile nr. 787/2001, 233/2002 şi 470/2003).

BIBLIOGRAFIE

1. Townbridge IS, Collawn JF, Hopkins CR. Signal-dependent membrane protein trafficking in the endocytic pathway. *Annu Rev Cell Biol* 1993 ; 9 : 129-161.
2. Montesano R, Orci L, Robert A, Roth J. Non-coated membrane invaginations are involved in binding and internalization of cholera and tetanus toxins. *Nature* 1982 ; 15 : 651-653.
3. Anderson RGW. Caveolae : Where incoming and outgoing messengers meet. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 10909-10913.
4. Petrescu Gh, Costuleanu M. Tendinţe actuale în studiul sistemului renină-angiotensină. in : *Sistemul renină-angiotensină. De la experiment la clinică.* Petrescu Gh, Haulică I editors. Bucureşti : Editura Academiei Române, 2002, 497-528.
5. Hunyady L. Molecular mechanisms of angiotensin II receptor internalization. *J Amer Soc Nephrol* 1999 ; 10 : S47-S56.
6. Thomas WG. Regulation of angiotensin II type I (AT_1) receptor function. *Regul Pept* 1999 ; 79 : 9-23.
7. Modrall JG, Nanamori M, Sadoshima J, Barnhart DC, Stanley JC, Neubig RR. Ang II type I receptor downregulation does not require receptor endocytosis or G protein coupling. *Amer J Physiol Cell Physiol* 2001 ; 281 : C801-C809.
8. Van Kats JP, De Lannoy LM, Danser AHJ, Van Meegen JR, Verdouw PD, Schalekamp MADH, Angiotensin II type 1 (AT_1) receptor-mediated accumulation of angiotensin II in tissues and its intracellular half-life in vivo. *Hypertension* 1997 ; 30 : 42-49.
9. Wing LY, Chan CF, Jiang MJ. Acetylpolyamines decrease blood pressure, $[Ca^{++}]_i$ and isometric force of vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 ; 266 : 179-183.
10. Costuleanu N, Pavel M, Slătineanu SM, Foia L, Costuleanu M, Petrescu Gh. Poliaminele modulează efectele angiotensinelor la nivel vascular. in : *Droguri, biomateriale, echipamente şi tehnici în medicina stomatologică. Medicina Stomatologică* 2002 ; 6 (suppl. 1) : 140-146.
11. Chideckel EW, Fedan JS, Mike P. Tetrodotoxin-sensitive, K^+-induced relaxation of guinea-pig isolated trachealis in the presence of Ca^{2+}-entry blocking drugs, Ca^{2+}-free solution and after polyamine exposure. *Br J Pharmacol* 1986 ; 89 : 27-33.
12. Chino Y, Minagawa T, Kohno Y, Toda Y, Murakami S, Higuchi S. Uptake by vascular smooth muscle cells plays an important role in targeting of lipid microspheres incorporating prostaglandin E1 into a thickened intima. *Life Sci* 2001 ; 68 : 933-942.
13. Yuan Y, Meng FY, Huang Q, Hawker J, Wu HM. Tyrosine phosphorylation of paxillin/pp125FAK and microvascular endothelial barrier function. *Am J Physiol* 1998 ; 275 : H84-H93.
14. Costuleanu N, Foia L, Pavel M, Slătineanu SM, Costuleanu M, Petrescu Gh. Efectele contractile ale angiotensinei II sunt inhibate prin interacţiunea poliaminelor cu veziculele coafate cu clatrină la

nivel vascular. in: *Juventostomatologia. Medicina stomatologică bazată pe dovezi ştiinţifice. Medicina Stomatologică* 2003; 7 (suppl. 1): in press.

15. Ishizaka N, Griendling KK, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II type 1 receptor: relationship with caveolae and caveolin after initial agonist stimulation. *Hypertension* 1998; 32: 459-466.
16. Leclerc PC, Auger-Messier M, Lanctot PM, Escher E, Leduc R, Guillemette G. A polyaromatic caveolin-binding-like motif in the cytoplasmic tail of the type 1 receptor for angiotensin II plays an important role in receptor trafficking and signaling. *Endocrinol* 2002; 143: 4702-4710.
17. Johnson TD, Childres WF, Bryan RM jr. The in vitro action of polyamines on rat basilar and femoral artery contractile activity. *Life Sci* 1996; 59: 529-536.
18. Nilsson BO, Gomez MF, Sward K, Hellstrand P. Regulation of Ca^{2+} channel and phosphatase activities by polyamines in intestinal and vascular smooth muscle-implications for cellular growth and contractility. *Acta Physiol Scand* 2002; 176: 33-41.

NOUTĂŢI

EFECTUL TRATAMENTULUI CU INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI ASUPRA PROGRESIEI STENOZEI AORTICE CALCIFICATE

Studii recente au avansat teoria conform căreia stenoza aortică calcificată este rezultatul unui proces inflamator activ, similar celui incriminat în ateroscleroză. Studiul de faţă s-a efectuat pe 174 pacienţi la care s-a iniţiat terapie cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei şi la care s-a urmărit efectele acestei terapii asupra progresiei stenozei de aortă calcificate. Rezultatele înregistrate au arătat că pacienţii cu stenoză aortică, deşi cu un risc cardiovascular mai mare, au avut o progresie mai mică a gradului de stenoză comparativ cu grupul care nu a primit tratament cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2003; 104 (18): 2205-2209).

Ioana-Dana Alexa

DIETA ALIMENTARĂ ŞI EFECTUL ACESTEIA ASUPRA CONCENTRAŢIEI IODULUI DIN LAPTELE MATERN

Practic s-a constatat că nivelul iodului în laptele matern este strict dependent de cantitatea de iod prezentă în alimentele consumate de către mamă; valorile iodului în laptele matern variază în limite foarte largi, respectiv 5,4-2170 μg/L (valoare medie 62 μg/L). Iodul uşor absorbabil din alimente, medicaţie bazată pe iod, suplimente alimentare etc. este preluat de glanda tiroidă şi glandele mamare prin intermediul simporterului Na^+/I^-, o proteină transportoare transmembranară ce lucrează împotriva gradientului de concentraţie. Iodul hormonal din laptele matern este reprezentat în principal de tiroxină (T_4). În ţările slab dezvoltate, alimentele sunt în general deficitare în iod, fiind necesară suplimentarea iodului în dietă, astfel încât să se asigure organismului o concentraţie optimă de iod. În ţările puternic industrializate, dieta este bogată în iod, datorită în mare parte suplimentelor alimentare. Factorii de mediu nu sunt direct implicaţi în carenţa de iod a laptelui matern, dar pot afecta homeostazia hormonilor tiroidieni la copilul nou-născut, deoarece conţinutul în iod al alimentelor şi implicit al laptelui matern este dependent de cantitatea de iod prezentă în aer, apă, sol (Dorea JG. Iodine nutrition and breast feeding. *J Trace Elem Med Biol* 2002; 16 (4): 207-220).

Marilena Onofrei

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

HIPERPLAZIA ENDOMETRIALĂ - FACTOR DE PROGNOSTIC FAVORABIL ÎN CARCINOMUL ENDOMETRIAL

Maria Sultana Mihailovici, S. Teleman
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Morfopatologie

ENDOMETRIAL HYPERPLASIA PREDICTS A BETTER PROGNOSIS IN ENDOMETRIAL CARCINOMA (Abstract): Aim: to evaluate the significance of the associated Endometrial Hyperplasia in Endometrial Carcinoma. Study design: 93 hysterectomy specimens for endometrial carcinoma were histologically reviewed on paraffin sections stained H&E and tricromic VG. Reșults: 45 cases were associated with endometrial hyperplasia; 48 cases without endometrial hyperplasia were: 35 cases with the entire endometrial cavity occupied by carcinoma, 11 associated with endometrial atrophy and 2 with normal proliferative endometrium. In this second group, 37 cases (77%) were in advanced stages. A correlation was found between the presence of Endometrial Hyperplasia and the degree of differentiation, the FIGO stage of the carcinoma, and the age of the patient. Conclusions: Endometrial Carcinomas associated with Endometrial Hyperplasia involve younger women and have lower agressivity than those without hyperplasia. Endometrial Hyperplasia may demonstrate a favorable prognosis in Endometrial Carcinomas. **Key words**: ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, ENDOMETRIAL CARCINOMA, ENDOMETRIOID

Este recunoscut faptul că atât hiperplazia endometrială (HE), cât şi adenocarcinomul endometrial (CE) se dezvoltă într-un mediu caracterizat printr-un nivel crescut de estrogeni (absolut sau relativ) şi că gradele avansate de hiperplazii endometriale (în special cea atipice) reprezintă leziuni cu risc de transformare malignă. Exista însă şi un alt grup de carcinoame endometriale care se dezvoltă fără relaţie cu mediul estrogenic, care apar la vârste mai înaintate şi care au o agresivitate mai mare. În acest sens, scopul prezentului studiu este de a evalua semnificaţia asocierii HE cu CE.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe 93 piese de histerectomie efectuate pentru CE în Clinica I Obstetrică-Ginecologie din Iaşi (58 cazuri) şi Clinica de Obstetrică-Ginecologie a Universităţii din Freiburg, Germania (35 cazuri). În toate cazurile s-au efectuat secţiuni multiple din diferitele zone ale peretelui uterin pentru a putea evalua prezenţa sau absenţa leziunilor asociate la nivel endometrial; secţiunile au fost prelucrate prin metode de rutină şi colorate H&E şi tricromic VG. Hiperplaziile endometriale au fost clasificate în simplă şi complexă, cu sau fără atipii. Carcinomul endometrial a fost clasificat luând în considerare tipul histologic, gradul de diferenţiere şi stadiul FIGO.

REZULTATE

Pacientele cu leziuni asociate de hiperplazie şi carcinom au fost semnificativ mai tinere (medie de 50 ani), comparativ cu cele din grupul al doilea cu carcinom neasociat (60 ani).

S-au identificat următoarele tipuri histologice:

- carcinom non-endometrioid tip seros papilar - 5 cazuri
- carcinom endometrioid cu arii de carcinom cu celule clare - 1 caz
- carcinom endometrioid cu diferite subtipuri - 87 cazuri

Cele 87 cazuri de carcinoame endometrioide au prezentat următoarea distribuţie ca grad de diferenţiere: GI - 67 cazuri, GII- 15 cazuri, GIII- 5 cazuri

Stadializarea FIGO a relevat: Stadiul I - 56 cazuri (IA- 16; IB- 22; IC- 18), Stadiul II- 11 cazuri (IIB), Stadiul III- 20 cazuri (IIIA- 18; IIIC- 2).

Într-un număr de 45 cazuri s-au identificat leziuni hiperplazice asociate, iar într-un al doilea grup de 48 cazuri, carcinomul fie ocupa întreaga cavitate endometrială (35 cazuri), fie era asociat cu endometru atrofic (11 cazuri), sau normal proliferativ (2 cazuri).

Carcinoamele bine diferenţiate au fost frecvent asociate cu leziuni hiperplazice (41 din 67 cazuri GI - 61,19%). Frecvenţa asocierii a scăzut paralel cu scăderea gradului de diferenţiere (4 din 15 cazuri GII- 26,66% şi 0 din 5 cazuri GIII) (fig. 1). O corelaţie asemănătoare s-a identificat şi între prezenţa leziunilor asociate şi stadiul tumorii (69,64% asociere în Stadiul I, 27,27% în stadiul II şi 15% în Stadiul III) (fig. 2).

În 87,5% din carcinoamele fără invazie miometrială, exista o asociere cu un grad de hiperplazie, procentul scăzând la 68,18% când era invadată < 1 din grosimea miometrului şi la 50%, cand invazia era peste 1 din grosime.

Cele 5 carcinoame de tip non-endometrioid au fost reprezentate de 1 caz de carcinom intraepitelial, asociat cu endometru atrofic, 4 cazuri carcinom seros papilar în stadiul III şi un alt caz carcinom endometrioid cu arii de carcinom non-endometrioid cu celule clare, deasemenea în stadiul III. In nici unul din aceste cazuri nu s-a constatat hiperplazie endometrială asociată.

DISCUŢII

În carcinomul endometrial, deşi numeroşi parametri au fost amplu studiaţi, este încă necesară evaluarea factorilor clinico-patologici şi biologici de prognostic pentru o mai bună individualizare a terapiei (1).

Există un acord asupra faptului că în raport cu geneza, carcinomul endometrial este de două tipuri:

- tipul I, în relaţie cu nivelul de hormoni estrogeni şi cu receptivitatea endometrială la hormonii steroizi sexuali;

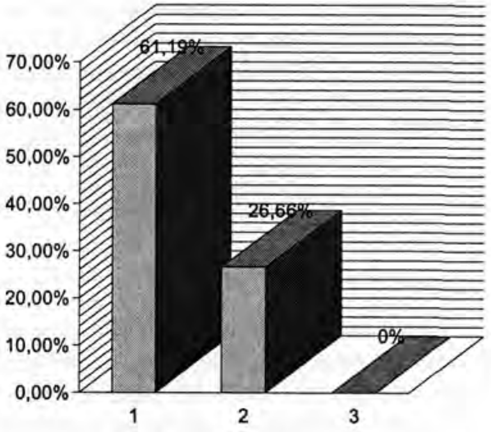


Fig. 1. Corelaţie grad CE- hiperplazie asociată

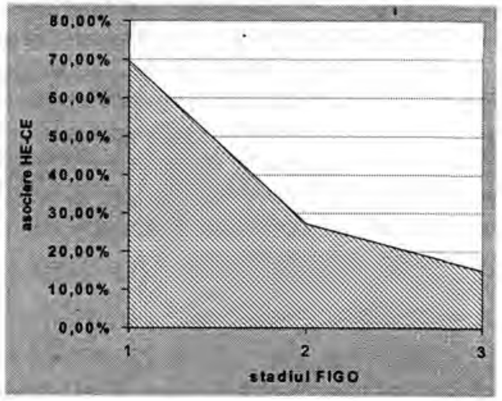


Fig. 2. Corelaţie stadiu CE - hiperplazie asociată

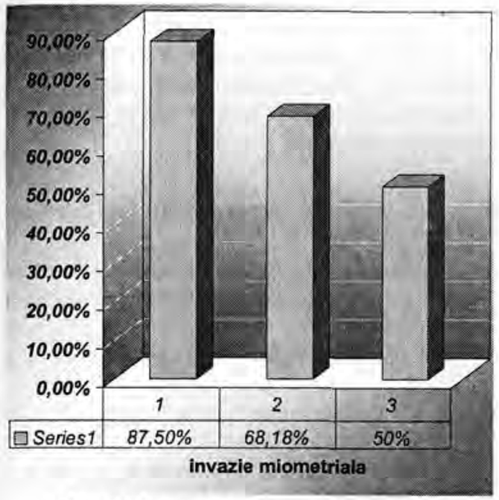


Fig. 3. Corelaţie invazie miometrială - hiperplazie asociată

- tipul II, fără relaţie cu mediul estrogenic.

În tipul I deseori se identifică hiperplazie endometrială asociată (2), tumorile sunt mai bine diferenţiate, mai puţin invazive în miometru, într-un stadiu clinic mai incipient. Pacientele prezintă în general asociere cu endocrinopatii manifestate prin obezitate, nuliparitate, nivele crescute de estrogeni exo sau endogeni (3). Hiperplazia complexă şi atipică sunt considerate drept hiperplazii "adevărate" şi cu semnificaţie preneoplazică (4). Tipul II include tumori în general mai puţin diferenţiate, sau de tip non-endometrioid. În acestea, asocierea cu hiperplaziile endometriale nu este caracteristică. Deligdisch şi Cohen au împărţit carcinomul endometrial în două grupe, dependent de prezenţa, sau absenţa hiperplaziei (5).

În studiul nostru, din 87 carcinoame endometriale de tip endometrioid, 62,19% din tumorile bine diferenţiate prezentau asociere cu HE, procentul scăzând la 26,66% pentru carcinoamele moderat diferenţiate şi la 0 pentru cele puţin diferenţiate, procente apropiate de cele raportate în literatură (6, 7). Prezenţa invaziei miometriale este mai frecventă în carcinoamele fără hiperplazie (7,8,9,10). În seria analizată de noi, s-a identificat o corelaţie pozitivă între prezenţa hiperplaziei endometriale şi stadiul tumorii. Tumorile limitate la endometru au fost în 87,5% din cazuri asociate cu hiperplazie, procentul scăzând la 68,18% pentru cele cu invazie miometrială superficială şi la 50% când invazia depăşea 1/2 din grosimea miometrului (fig. 3).

TABELUL I

Corelaţie grad – stadiu - hiperplazie asociată

Grad	Cazuri	Stadiu	Cazuri	Hiperplazie asociată
I	67	I	48	36 (75%)
		II	6	3 (50%)
		III	13	3 (23%)
II	15	I	7	4 (57,14%)
		II	2	0
		III	6	0
III	5	I	1	0
		III	4	0

În carcinoamele de tip non-endometrioid nu s-a identificat prezenţa hiperplaziei. Efectuând o corelaţie între gradul histologic, stadiul FIGO şi numărul de cazuri cu hiperplazie asociată, am obţinut rezultatele prezentate în tabelul I.

Din tabel se poate deduce că pe măsura avansării stadiului, un număr mai mare de carcinoame se caracterizau prin ocuparea întregii cavităţi endometriale, cea ce face ca în această situaţie să nu putem afirma cu precizie contextul lezional în care s-a dezvoltat carcinomul. Din acest motiv probabil, numărul de cazuri asociate cu hiperplazie este mai mare în carcinomul de grad II, dar în stadiul I, comparativ cu carcinomul de grad I, în stadiu avansat (II sau III).

CONCLUZII

Carcinoamele asociate cu hiperplazie endometrială apar la vârste mai tinere, sunt mai bine diferenţiate, mai lent progresive şi mai putin invazive în miometru decât cele fără această asociere. Aceasta subliniază existenţa celor două căi în carcinogeneza endometrială şi valoarea prezenţei hiperplaziei endometriale ca factor de prognostic în carcinomul endometrial.

BIBLIOGRAFIE

1. Kim JW, Kim SH, Kim ZT, Kim DK. Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer, *Yonsei Med J* 2002 ; 43(6) : 769-778.
2. Demopoulos RI, Mesia AF, Mittal K, Vamvakas E. Immunohistochemical comparison of uterine papillary serous and papillary endometrioid carcinoma : clues to pathogenesis, *Int J Gynecol Pathol* 1999 ; 18 (3) : 233-237.
3. Niwa K, Imai A, Hashimoto M et al. A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women, *Oncol Rep* 2000 ; 7 (1) : 89-93.
4. Beckner ME, Mori T, Silverberg SG. Endometrial carcinoma : Nontumor factors in prognosis, *Int J Gynecol Pathol* 1985 ; 4, 131-145.
5. Deligdisch L, Cohen CJ. Histologic correlates and virulence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1985 ; 56 : 1452-1455.
6. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the Endometrium. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 1983 ; 51 : 1705-1709.
7. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983 ; 15 : 10-17.
8. Deligdisch L, Holinka CF. Progesterone receptors in two groups of endometrial carcinoma. *Cancer* 1986 ; 57 : 1385-1388.
9. Kaku T, Silverberg SG, Tsukamoto N et al. Association of endometrial epithelial metaplasias with endometrial carcinoma and hyperplasias in Japanese and American women. *Int J Gynecol Pathol* 1993 ; 12 : 296-300.
10. Kaku T, Tsukamoto N, Hachisuga T et al. Endometrial Carcinoma Associated with Hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1996 ; 60 : 22-26.

NOUTĂŢI

VALIDAREA METODEI HPLC PENTRU DETERMINAREA TINIDAZOLULUI DIN SERUL UMAN

Tinidazolul este un medicament utilizat în tratamentul *Trichomonas vaginalis* şi a altor infecţii cu protozoare, împotriva bacteriilor anaerobe. Doza administrată pe cale orală depinde de infecţia tratată şi se administrează mai mult de 2g/zi într-o singură doză sau divizat. Rajinarayana şi colaboratorii au prezentat un mod de a evalua farmacocinetica şi biodisponibilitatea tinidazolului, utilizând HPLC cu detecţie UV, pentru determinarea tinidazolului din serul uman, utilizând metronidazolul, ca standard intern. Experienţele pe voluntari au confirmat metoda pentru determinarea tinidazolului, ca fiind simplă, sensibilă, specifică, precisă şi utilizând un volum mic de ser (300 ml). Curba de calibrare a fost liniară pe un interval mare de concentraţii 0.05-100 mg/ml, astfel metoda fiind potrivită pentru studiile farmacocinetice realizate pe intervale mari de concentraţii (Rajinarayana K, Chaluvadi MR, Alapati VR, Mada SR, Jayasagar G, Krishna DR. Validated HPLC method for the determination of tinidazole in human serum and its application in a clinical pharmacokinetic study. *Die Pharmazie* 2002 ; 57, 8 : 535-538).

Andreia Corciovă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

ELEMENTE PRACTICE PRIVIND DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL LEZIUNILOR MAMARE BENIGNE

M. Pricop[1], Liliana Strat[1], Simona Muscă[2], A. Florea[1], S. Slătineanu[1], R. Maxim[1], Anca Negură[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie
Spitalul Clinic "Cuza Vodă" Iaşi
2 Laboratorul de Anatomie Patologică

PRACTICAL ASPECTS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BENIGN BREAST LESIONS (Abstract) : We analyzed 444 patientents operated on in our clinic. Triple test diagnosis is the modern trend. Surgical treatment is not justified in all cases. When needed, partial mastectomy is commonly used. Surgical principles must be respected for good cosmetic results. Histopathology only certifies the diagnostic. **Key words** : BENIGN BREAST LESIONS, BCT

Patologia mamară benignă (PMB) include entităţi diferite şi este importantă prin prisma următoarelor aspecte : incidenţa crescută, interesarea vârstelor tinere, varietatea leziunilor anatomo-patologice, problemele de diagnostic diferenţial clinic şi anatomopatologic, riscul potenţial evolutiv pentru dezvoltarea cancerului mamar. Problema majoră este încadrarea corectă (certitudinea benignităţii) şi precizarea categoriilor cu risc de transformare malignă. Abordarea leziunilor mamare este optimă în condiţiile în care clinicianul, specialistul în imagistică medicală şi anatomopatologul colaborează în cadrul unei echipe urmând protocoale bazate pe principiile triplului test (TT) : evaluarea clinică, examen imagistic, citologie/histopatologie. Vârsta tânără nu mai poate fi acceptată drept criteriu de excludere a unei leziuni maligne. Există PMB şi la femei aflate în postmenopauză, după cum diagnosticul unui carcinom la tinere nu mai constituie o surpriză majoră (1). Diagnosticul de certitudine aparţine în exclusivitate examenului histopatologic. PMB beneficiază de mijloace terapeutice individualizate : tratament medicamentos sau conduită chirurgicală.

MATERIAL ŞI METODĂ

În intervalul 1 ianuarie 1998 - 31 decembrie 2002 în Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie UMF Iaşi au fost tratate chirurgical (indicaţia PMB) 444 paciente. Majoritatea cazurilor au fost investigate preoperator prin examen imagistic şi citologie aspirativă cu ac fin. Neconcordanţele în cadrul TT au impus examenul extemporaneu (EE) pentru precizarea naturii leziunii. În cazul PMB biopsia excizională a constituit şi maniera de tratament. Diagnosticul de certitudine a fost stabilit întotdeauna prin examen histopatologic pe secţiuni definitive (la parafină). Tratamentul chirurgical a constat în mastectomie parţială (majoritatea cazurilor) şi mastectomie totală mult mai rar (tumori filode voluminoase). În cazurile cu excizii limitate realizăm hemostaza atentă şi nu folosim drenajul. Pacientele sunt urmărite prin controale periodice.

REZULTATE

Diagnosticul histopatologic a încadrat leziunile în următoarele categorii:

- tumori fibroepiteliale 155 (fibroadenom 103, fibroadenom complex 24, fibroadenom tip juvenil 19, tumoră filoda 9);
- mastopatie fibrochistică (MFK) 198 (leziune neproliferativă 106 , leziune proliferativă fără atipie 58, leziune proliferativă cu atipie 34);
- alte leziuni 91 (papilom intraductal 13, ectazie ductală 16, adenom 5, lipom 13, adenosis 2, hamartom 2, sclerolipomatoză 5, leziuni inflamatorii 35).

DISCUŢII

PMB include un grup heterogen de leziuni ce ridică multiple probleme de diagnostic şi tratament. Examenul senologic îşi păstrează importanţa şi trebuie să constituie o preocupare de rutină pentru ginecolog. Imagistica medicală este indispensabilă. În general aportul ecografiei mamare este superior mamografiei în cazurile cu PMB. Ambele metode trebuie utilizate în situaţiile incerte. Studiul Doppler ecografic. permite diferenţierea benign-malign prin evidenţierea vascularizaţiei de neoformaţie specifice carcinoamelor (2).

Citologia aspiratului prin puncţie cu ac fin (CAAF) în PMB are valoare specifică fiecărei categorii de leziuni. Rezultatele citologice echivoce impun biopsia excizională, eventual cu EE (3,4). Examenul histopatologic este singurul în măsură să clarifice natura leziunii. Descrierea microscopică trebuie să fie succintă dar complexă.

MFK constituie cea mai frecventă categorie de PMB. Încadrarea actuală se bazează pe categoriile descrise de Dupont şi Page: leziuni neproliferative şi leziuni proliferative cu sau fără atipie. Mamografia evidenţiază arii cu densitate diferită ce corespund conglomeratelor palpabile. Chisturile sunt aspectele cele mai caracteristice, calcificările difuze mai mari de 2 mm sunt comune. În cazul leziunilor mamografic suspecte puncţia ghidată imagistic permite prelevarea ţintită a materialului celular şi elimină riscul erorilor. Hiperplazia epitelială în cadrul MFK ridică probleme speciale de diagnostic deoarece prezintă riscul dezvoltării unui carcinom. Acest risc creşte cu gradul hiperplaziei, mai ales dacă asociază şi atipie celulară (5,6).

Pacientele cu MFK trebuie atent supravegheate. Multe dintre ele beneficiază de terapie hormonală (leziunile fiind difuze, bilaterale). Aplicăm cu succes schema de tratament cu tamoxifen 10 mg/zi, 3 luni. La unele paciente cu MFK se pot identifica la palpare aglomerări tisulare imprecis delimitate, persistente după tratament hormonal. Aceste „placarde" necesită excizie pentru diagnostic histopatologic precis. Ele pot fi leziuni proliferative cu sau fără atipie, cu posibil risc de malignizare ce impun urmărirea atentă în timp. Este important ca rezecţiile să se limiteze la zonele suspecte, fără a exagera inutil.

Chisturile sunt cele mai frecvente mase palpabile identificate la femeile de 40-50 ani. Chisturile la femei aflate în postmenopauză trebuie privite cu suspiciune (7). Examinarea ultrasonografică este metoda ideală ce poate confirma natura chistică a unei formaţiuni înainte de puncţionare. CAAF poate reprezenta nu numai o metodă de diagnostic ci şi maniera terapeutică. Există servicii care consideră că dacă lichidul aspirat este clar nu este necesară examinarea citologică. Am adoptat această conduită iar rezultatele au demonstrat că este o atitudine rezonabilă (8). Confortul psihologic al pacientei căreia nu i se mai practică excizia în urma „dispariţiei" chistului după puncţionare este important. O atenţie deosebită necesită pacientele cu masă reziduală după evacuarea fluidului chistic. În aceste cazuri se impune excizia chirurgicală, la fel ca şi în următoarele situaţii: citologie suspectă, lichid hemoragic chiar cu citologie negativă, trei recidive de refacere a lichidului.

Tumorile mamare benigne care în mod curent fac necesare exciziile sunt fibroadenomul şi, mult mai rar, tumora filodă.

Fibroadenomul (FA) este cea mai frecventă tumoră mamară benignă. Aspectul clinic este caracteristic. Imagistic se prezintă ca o masă rotundă sau lobulată, hiperecogenă. FA poate fi diagnosticat prin CAAF. Riscul asocierii FA cu un carcinom este foarte redus (1-2%) (9). Examenul la parafină este obligatoriu. Oricum, nu trebuie recurs la solicitări exagerate şi nejustificate privind EE. Nu toate fibroadenoamele obligă la excizii. Atitudinea expectativă, cu menţinerea sub observaţie a pacientelor este mai rezonabilă în cazul formaţiunilor mici, multiple, care se pot remite sub terapie antiestrogenică. Dată fiind vârsta tânără a majorităţii pacientelor se impune o anumită reţinere faţă de terapiile agresive aşa cum este cea chirurgicală, care marchează definitiv aspectul femeii printr-o cicatrice mai mult sau mai puţin cheloidă. Fibroadenoamele mamare de 3,5 - 4 cm sau mai mari trebuie extirpate deoarece nu au tendinţa la remisie spontană sau sub tratament medicamentos. De obicei cresc treptat în dimensiuni iar amânarea intervenţiei conduce la un defect cosmetic final mai important. Principiul este de a sacrifica cât mai puţin ţesut sănătos peritumoral. Atitudinea modernă obligă însă la excizia unui lizereu de ţesut peritumoral în care anatomopatologul trebuie să precizeze dacă există eventuale leziuni MFK proliferative cu sau fără atipie.

Tumora filodă este o entitate rară dar care poate pune probleme deosebite de diagnostic şi atitudine terapeutică. Deşi criteriile citologice sunt bine stabilite, există multe dificultăţi de diagnostic iar evaluarea citologică trebuie să evite erorile (10). Tumorile filode solicită o atenţie deosebită din mai multe puncte de vedere: obligativitatea afirmării cu certitudine a benignităţii (care revine examenului histopatologic la parafină), dificultăţile antrenate de volumul tumoral care obligă la excizii chirurgicale largi sau chiar fac imposibilă păstrarea sânului, riscul recidivelor. Deformarea sânului operat este de multe ori importantă şi nu poate fi evitată. Atragem atenţia asupra inutilităţii practicării disecţiei axilare.

Chirurgia leziunilor mamare benigne nu pune probleme deosebite însă elementele relatate sunt utile în practică. Dificultăţile pot apărea la pacientele cu sânii de volum redus sau în cazurile cu tumori mari, multiple sau recidivate. De cele mai multe ori rezultatele cosmetice sunt bune şi excelente în cazul exciziilor limitate pentru leziuni benigne. Inciziile sunt de regulă curbe, urmând liniile Langer, la limita areolei sau aproape de acest reper. Realizăm atent hemostaza şi capitonajul respectând simetria planurilor. Drenajul nu este necesar. Preferăm sutura intradermică. După 6-7 zile plaga este complet vindecată iar cicatricea foarte fină, uneori inaparentă.

Circa o treime din pacientele cu PMB se adresează pentru scurgere mamelonară anormală, simptom ce însoţeşte o varietate mare de leziuni. Proliferările papilare includ un spectru larg de neoplazii benigne sau maligne. Scurgerile mamelonare anormale sunt determinate în proporţie de cca 80% de procese benigne (ectazii ductale, papiloame intraductale). În cazul scurgerilor sanguinolente excizia şi examinarea microscopică sunt obligatorii. Pentru orientarea rezecţiei galactografia poate fi utilă însă este dificil de executat şi greu acceptată de paciente. În practică recurgem frecvent la o manevră simplă care ne-a furnizat întotdeauna indicii utile (o presiune în fiecare din cadranele sânului permite identificarea zonei din care provine scurgerea). Executăm incizia la limita areolei în cadranul selectat şi realizăm excizia segmentului de glandă mamară ce conţine leziunea, urmată de examinarea microscopică pe secţiuni definitive. De cele mai multe ori este necesară efectuarea de secţiuni seriate pentru excluderea unor focare de carcinom.

CONCLUZII

Complexitatea şi variabilitatea lezinilor mamare benigne justifică interesul particular pentru această patologie. Principiul fundamental care trebuie să funcţioneze în gândirea chirurgului este acela că orice formaţiune poate fi un cancer (până la proba contrarie). Intervin, desigur, abilitatea şi complexitatea investigaţiilor preoperatorii care trebuie să furnizeze cât mai puţine surprize în cursul intervenţiei.. Prin prisma experienţei noastre putem afirma că TT este extrem de util şi actual în abordarea patologiei mamare. Anatomopatologul trebuie să precizeze prezenţa atipiei în cadrul leziunilor benigne. Diagnosticul trebuie încadrat precis : leziuni neproliferative, proliferative fără atipie sau proliferative cu atipie. Evaluarea riscului de transformare malignă şi urmărirea pacientelor reprezintă deziderate majore.

BIBLIOGRAFIE

1. Pricop M, Strat L, Muscă S, Florea A. Patologie mamară benignă în postmenopauză. Conferinţa Naţională de Obstetrică-Ginecologie, 2000, 113.
2. Chiaie LD, Schindelmann S, Heinich I. Three dimensional ultrasound guided biopsy of breast lesions : a new diagnostic support in the preoperative diagnosis. *Breast Cancer Res* 2001 ; 3 : 19-26.
3. Ciatto S. Is there any role for FNA cytology. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 suppl 5.
4. Salami N, Hirschowitz LS, Nieberg RK, Apple SK. Triple Test Approach to Inadequate Fine Needle Aspiration Biopsies of Palpable Breast Lesions. *Acta Cytol* 1999 ; 3 : 339-343.
5. Jensen R, Page DL. Epithelial hyperplasia. in : *The Breast*. Ellis IO, Elston CW editors. London : Churchill Livingstone, 2000.
6. Pricop M, Muscă S, Strat L, Cocoş M, Slătineanu S, Maxim R. Diferite forme de patologie mamară benignă şi riscul transformării maligne, Congresul Naţional de Obstetrică-Ginecologie, 2002.
7. Markopoulos C, Kouskos E, Gogas H et al. Diagnosis and treatment of intracystic breast carcinomas. *Am Surg* 2002 ; 68 (9) : 783-786.
8. Pricop M, Florea A, Strat L, Muscă S. Patologia mamară benignă. Cazuistica înregistrată în Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie în perioada ian.1993-apr.2001. *Rev Med Chir* 2001 ; 105, Supl 1 : 102.
9. Carter BA, Page DL, Schuyler P et al. No elevation in long-term breast carcinoma risk for women with fibroadenomas that contain atypical hyperplasia. *Cancer* 2001 ; 92 (1) : 30-36.
10. Veneti S, Manek S. Benign phyllodes tumors vs. fibroadenoma : FNA cytological differentiation cytopathology. *Cancer* 2001 ; 12 (5) : 321-328.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

RISCUL MALIGNIZĂRII UNOR LEZIUNI MAMARE BENIGNE

Simona Muscă[1], Liliana Strat[2], R. Maxim[2], Anca Negură[2],
A. Florea[2], S. Slătineanu[2], M. Pricop[2]
Spitalul Clinic "Cuza Vodă" Iaşi
1 Laboratorul de Anatomie Patologică
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica a IV-a Obstetrică-Ginecologie

MALIGNANCY RISK IN SOME BENIGN MAMMARY LESIONS (Abstract) : We analyzed retrospectevely 821 patients operated on in our clinic for benign mammary lesions and for breast cancer. Histopathology identified in some cases associated benign and malign lesions. Atipical hyperplasia is considered significant risk factor for malignancy. Women in this category need close surveillance. **Key words** : BENIGN BREAST LESIONS, CANCER RISK

Atitudinea faţă de patologia mamară benignă (PMB) s-a modificat în ultimele decenii în sensul recunoaşterii potenţialului unor leziuni de a se transforma malign. Se discută astăzi despre „biomarkeri intermediari", ce sunt în esenţă leziuni precanceroase identificate ca fiind direct implicate în controlul progresiei spre cancer. Un model ipotetic al cancerelor intraepiteliale postulează progresia de la focare aberante de proliferare ductală sau lobulară (hiperplazie) spre pleomorfism celular şi creştere dezorganizată, anormală (displazie) şi, în final, focare de carcinom (1).

Anomaliile histologice descrise de Page şi Dupont sub numele generic de leziuni mamare proliferative sunt asociate cu un risc crescut de cancer mamar. Circa 20% din femeile diagnosticate cu procese mamare proliferative prezintă hiperplazie atipică (HA), condiţie asociată în mod particular cu un risc important pentru cancer mamar şi probabil precursoare a malignităţii (1). Pacientele cu astfel de leziuni trebuie încadrate în grupul cu risc crescut şi atent supravegheate. Evaluarea acestor cazuri presupune în mod curent examen clinic periodic şi explorări imagistice, eventual completate cu citologie sau biopsie. Pentru selecţia corectă a pacientelor cu risc ar fi utilă identificarea alterărilor genetice asociate cu predispoziţia la cancer mamar (BRCA 1, BRCA 2, p53, c-erbB-2).

MATERIAL ŞI METODĂ

În intervalul 1 ianuarie 1998 - 31 decembrie 2002, în Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie UMF Iaşi au fost tratate chirurgical pentru leziuni mamare 821 paciente, dintre care 444 pentru leziuni benigne şi 377 pentru cancer mamar. Am realizat diagnosticul prin metoda triplului test (examen clinic, explorare imagistică, citologie/histologie). Dintre metodele imagisticii medicale am apelat cel mai frecvent la aportul ultrasonografiei. Executăm de rutină puncţia-aspiraţie cu ac fin. Recomandăm examenul extemporaneu (EE) în situaţiile incerte. Diagnosticul histopatologic s-a precizat prin examen la parafină. Pacientele sunt supravegheate prin controale periodice.

REZULTATE

Cele mai multe procese benigne s-au

încadrat histologic în categoria leziuni neproliferative: fibroadenom simplu (FA) 103, mastopatie fibrochistică (MFK) 106. În unele cazuri s-au precizat varietăţile histologice FA de tip complex - 24 recunoscute prin asocierea cu MFK şi FA de tip juvenil - 19 ce pot recidiva. Tumorile filode (TF) tratate chirurgical - 9 s-au dovedit benigne la examenul histopatologic. Atenţie deosebită a fost acordată examenului microscopic al marginilor exciziei TF (riscul recidivei în rezecţiile incomplete). La paciente cu excizii pentru placarde MFK s-au identificat histologic 58 leziuni proliferative fără atipie şi 34 leziuni proliferative cu atipie. Alte leziuni benigne au fost: papilom intraductal 13, ectazie ductală 16, adenom 5, lipom 13, adenosis 2, hamartom 2, sclerolipomatoză 5, leziuni inflamatorii 35.

În unele cazuri, ce au fost tratate pentru cancer mamar, s-au identificat situaţii particulare în care PMB s-a asociat leziunilor maligne:

- fibroadenom cu carcinom *in situ* localizat strict intratumoral;
- tumoră filodă şi carcinom ductal invaziv la sânul controlateral;
- carcinom dezvoltat pe o leziune de papilomatoză a mamelonului;
- focare de carcinom ductal *in situ* pe fondul leziunilor de MFK preexistente.

Aceste cazuri confirmă riscul potenţial de malignizare al unor leziuni benigne.

Recidiva unor leziuni benigne, ce reflectă un fenotip agresiv, a fost prezentă sub următoarele aspecte: TF recidivante cu un tip histologic mai agresiv decât precedentul (clasa III în clasificarea Contesso); exacerbarea leziunilor de MFK la unele paciente urmărite in timp; FA de tip juvenil recidivante.

DISCUŢII

Marea majoritate a leziunilor benigne identificate la pacientele operate nu prezintă risc de transformare malignă. Categoriile cu risc sunt leziunile proliferative asociate sau nu cu atipie. Page şi Dupont au demonstrat importanţa precizării prezenţei atipiei citonucleare (2,3). După 15 ani de la diagnosticul hiperplaziei ductale atipice (HDA), în contextul istoricului familial de carcinom mamar, 20% din paciente au dezvoltat un carcinom invaziv. Acest procent scade la 8%, dacă nu se asociază antecedente familiale (4,5). HD uşoară nu reprezintă factor de risc pentru carcinomul mamar. HD moderată sau floridă creşte riscul apariţiei cancerului mamar de 1,5-2 ori. Prezenţa HDA la pacientele cu MFK este considerată leziune premalignă semnificativă. HDA poate fi identificată şi în alte leziuni: papilom intraductal, papilomatoza juvenilă, FA complex.

Valoarea citologiei aspiratului prin puncţie cu ac fin (CAAF) în MFK este discutabilă. Este dificil de precizat citologic diferitele tipuri de HE (multiple entităţi pot coexista). Anatomopatologul trebuie să furnizeze un diagnostic citologic încadrat precis sau să solicite biosia excizională cu EE.

Uneori nici EE nu poate stabili cu exactitate natura benignă sau malignă (leziuni borderline în care HDA sau hiperplazia lobulară atipică (HLA) trebuie diferenţiate de un carcinom *in situ*), diagnosticul fiind amânat pentru examenul la parafină (6,7). Descrierea microscopică trebuie să precizeze toate leziunile componente ale MFK şi tipul lor (neproliferative, proliferative cu sau fără atipie)

Opiniile nu sunt unitare cu privire la indicaţiile EE în cazul FA. Există autori care susţin că atunci când un FA prezintă toate elementele macroscopice caracteristice nu este necesar EE (8). Există şi situaţii în care în care examenul citologic ridică probleme de diagnostic (asocierea FA cu HD sau hiperplazie lobulară (HL) şi chiar un carcinom). Examenul pe secţiuni definitive la parafină se impune (atenţie la examinarea microscopică a ţesutului perinodular, unde prezenţa MFK defineşte entitatea FA complex).

Trebuie semnalat că pot exista focare de ţesut mamar ectopic (în prelungirea axilară a glandei) pe care se pot dezvolta diferite leziuni de la MFK la carcinom (9).

Papilomul intraductal are corespondent clinic scurgerea mamelonară anormală. Riscul recidivei şi malignizării nu este bine stabilit. Papiloamele multiple se pot asocia cu HDA sau cu carcinom *in situ*, situaţii in care riscul apariţiei unui carcinom invaziv este semnificativ crescut (10).

Papilomatoza juvenilă (PJ) este o leziune de tip proliferativ ce asociază frecvent istoric familial de carcinom invaziv. Microscopic se prezintă sub forma unei hiperplazii papilare ductale. Într-un lot de 41 de paciente, Rossen a raportat că 10% au prezentat leziuni de carcinom invaziv (11).

Adenomul mamelonului (numită şi adenom papilar florid sau adenomatoză erozivă a mamelonului) poate mima clinic boala Paget a mamelonului. Numeroase studii au semnalat evoluţia sau asocierea frecventă cu carcinomul mamar. Cazuistica noastră include un astfel de caz.

Lobulii dilataţi chistic atipici prezintă caracteristici citologice şi imunohistochimice (receptori estrogenici, progesteronici, citokeratina, ciclina D) asemănătoare unui carcinom intraductal cu grad scăzut de malignitate. Leziunea coexistă în majoritatea cazurilor cu diferite forme de carcinom mamar invaziv (12). Din acest motiv se presupune ca lobulii dilataţi chistic atipici reprezintă o leziune precursoare a unui carcinom ductal *in situ* cu grad scăzut de malignitate (13).

Cicatricea radiară (CR) reprezintă o entitate histopatologică diagnosticată incidental în contextul asocierii cu alte leziuni benigne. Este încadrată în categoria leziunilor proliferative fără atipie. Studiile retrospective au demonstrat riscul acestor leziuni, iar asocierea CR dublează acest risc, mai ales dacă sunt multicentrice, extinse şi bilaterale. Anumite aspecte histopatologice ale structurilor epiteliale din zona de fibroelastoză au condus la ideea ca CR este o fază incipientă a unor tipuri de cancer mamar (14).

Adenozisul apocrin atipic reprezintă o leziune cu risc în dezvoltarea cancerului de sân la pacientele peste 60 ani (acest risc este neglijabil la persoanele tinere). Adenozisul apocrin atipic poate mima un carcinom atât din punct de vedere citologic, cât şi histopatologic. Există autori care consideră această leziune drept carcinom apocrin in situ, dar este dificil de diagnosticat din cauza absenţei arhitecturii caracteristice carcinomului in situ (15).

CONCLUZII

Riscul de transformare malignă al unor leziuni mamare benigne este o realitate. Hiperplazia ductală atipică şi lobulară atipică constituie grupul lezional „borderline" în cancerul mamar. Pacientele cu leziuni proliferative ce asociază atipie sunt cele mai expuse. Supravegherea în timp a acestor cazuri este obligatorie.

BIBLIOGRAFIE

1. Cristofanilli M, Newman L, Hortobagy GN, Breast Cancer Risk and management: Chemoprevention, Surgery and Surveillance. in: *Breast Cancer, Atlas of Clinical Oncology*. Steele GD, Phillips TL, Chabner BA editors. Hamilton: Dekker Inc, 2000, 19-40.
2. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 15, 71 (4); 1258-1265.

3. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 ; 17, 312 (3) : 146-151.
4. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A large term follow up study. *Cancer* 1985 ; 1, 55 (11) : 2698-2708.
5. Page DL, Anderson TD. *Diagnostic histopathology of the breast*. London : W.B. Saunders, 1987, 193-235.
6. Shaaban AM, Sloane JP, West CR et al. Histopathologic types of benign breast lesion and the risk of breast cancer : case-control study. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 (4) : 421-430.
7. Pricop M, Muscă S, Strat L, Cocoş M, Slătineanu S, Maxim R. Diferite forme de patologie mamară benignă şi riscul transformării maligne. Congresul Naţional de Obstetrică Ginecologie, 2002, 97.
8. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk : a retrospective cohort study. *Lancet* 2003 ; 11, 361 : 125-129.
9. Page DL, Salhanyke KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996 ; 15, 78 (2) : 258-266.
10. Carter D. Intraductal papillary tumors of the breast. A study of 78 cases. *Cancer* 1977 ; 39 : 1689-1692.
11. Rossen PP, Kimmel M. Juvenile papillomatosis of the breasts. A follow up study of 41 patients having biopsies before 1990. *Am J Clin Pathol* 1991 ; 93 (5) : 599-603.
12. Frykberg ER. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 1999 ; 5 (5) : 296-303.
13. Stolnicu S, Mocan S, Hîncu M, Stavarache M, Rădulescu D. Lobulii dilataţi chistic atipici - leziuni precursoare ale carcinomului intraductal mamar, *Rev Med Chir* 2001, 105, supl 1.
14. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 (6) : 430-436.
15. Seidman JD, Ashton M, Lefkowitz M. Atypical apocrine adenosis of the breast : a clinicopathologic study of 37 patients with 8.7 years follow up. *Cancer* 1996 ; 15, 77 (12) : 2529-2537.

NOUTĂŢI

SUPRAVIEŢUIREA POST DOFETILIDE LA PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CONGESTIVĂ ŞI INTERVAL QTc SCURT

Scopul acestui studiu a fost de a testa dacă la pacienţii din studiul DIAMOND-CHF(Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide - CHF), pacienţii cu insuficienţă congestivă şi FE redusă la care s-a instituit tratament cu Dofetilide şi la care s-a constatat îmbunătăţirea supravieţuirii când intervalul QTc pre tratament a fost sub 429 msec îşi menţin această ameliorare şi după oprirea terapiei cu Dofetilide. Monitorizarea s-a efectuat pe 418 pacienţi eligibili (în ritm sinusal şi cu interval QTc măsurat). Din cei 418 pacienţi intraţi în urmărire 215 pacienţi (51%) au decedat în timpul a 4,5 ani de urmărire. Intervalul QTc nu a prezentat diferenţe de prognostic în mortalitate la pacienţii trataţi cu placebo. Pentru pacienţii trataţi cu Dofetilide şi cu interval QTc sub 7429 ms, creşterea mortalităţii a fost constatată după oprirea tratamentului pe perioada urmăririi comparativ cu placebo (RR 1,5, 95%, interval de încredere 1,1-2,8). Concluziile acestui studiu arată o reducere semnificativă a beneficiilor supravieţuirii prin oprirea terapiei cu dofetilide la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi cu interval QTc pretratament sub 429 msec (Brendorf B, Torp-Pedersen C, Elming H, Kober L. Survival after withdrawal of dofetilide in patients with congestive heart failure and a short baseline QTc interval. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 274-279).

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

CORELAŢII MORFOLOGICE ÎNTRE LEZIUNILE HIPERPLAZICE ENDOMETRIALE, LEIOMIOMUL UTERIN ŞI LEZIUNILE OVARIENE ASOCIATE

S. Teleman, Maria Sultana Mihailovici
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Morfopatologie

MORPHOLOGICAL CORRELATIONS BETWEEN ENDOMETRIAL HYPERPLASIAS, UTERINE LEIOMYOMA AND THE OVARIAN ASSOCIATED LESIONS (Abstract). Morphological evaluation and correlation of endometrial hyperplasias, leiomyoma and ovarian estrogen producing lesions. 390 specimens of hysterectomy associated or not with ovarectomy were processed by routine technique and sections stained by H&E staining. 316 cases presented different degrees of endometrial hyperplasias associated with leiomyoma. In 117 from 170 cases the ovary presented estrogen secreting lesions (follicular cyst, polycystic ovary, stromal hyperplasia, granulosa cell tumours). The highest frequency of the uterine and ovarian lesions was in the decades 41-50 years, and 31-40 years. Leiomyoma and endometrial hyperplasia, develop in a hormonal context, most frequently characterized by micropolicystic ovaries. The risk is higher in the perimenopausal period. The most frequent type is simple hyperplasia suggesting a rare progression to highest grades and a possible protective role of leiomyoma as target tissue which capture estrogens. **Key words** : ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, LEIOMYOMA

Hiperplaziile endometriale, ca şi leiomiomul uterin, apar şi se dezvoltă pe un fond de hiperestrogenie absolută sau relativă (1,2,3,4). Sintetizând, factorii de risc pentru aceste leziuni (5,6) ca şi pentru cel puţin o parte din carcinoamele de endometru sunt diferiţi în raport cu perioada vieţii genitale a femeii (tabelul I).

Studiul prezent îşi propune :

- aprecierea corelaţiei între leziunea hiperplazică endometrială şi alte leziuni estrogeno-dependente la nivel uterin (leiomiom) ;
- evaluarea leziunilor morfologice ovariene producătoare de hormoni ca posibil factor patogenic în apariţia proliferărilor endometriale ;
- relaţia grad de hiperplazie - vârstă în contextul analizei hiperplaziilor endometriale ca un spectru de modificări continuu oarecum asemănător cu cel de la nivelul colului uterin (CIN I- III).

MATERIAL ŞI METODĂ

Am examinat retrospectiv un număr de 390 piese de histerectomie cu diferite grade de hiperplazii endometriale şi leiomiom evaluând frecvenţa asocierii celor două leziuni uterine cunoscute ca estrogeno-dependente şi corelarea lor cu leziuni ovariene (posibile surse de hormoni) morfologic evidente, în contextul vârstei pacientelor respective. Histerectomia a fost realizată pentru cauze diverse, cel mai frecvent, leiomiom uterin. Fragmentele tisulare au fost prelucrate prin metode de rutină şi colorate hematoxilin-eozină.

REZULTATE

Rezultatele studiului au relevat că din cele 390 piese de histerectomie, în 316 cazuri existau leziuni asociate de hiper-

TABELUL I

Factori de risc în leziunile uterine hormono-sensibile

PUBERTATE	-Cicluri anovulatorii
	-Tumori ovariene secretante de hormoni
	-Tumori de corticosuprarenală
	-Hiperplazie congenitală de corticosuprarenală
VIAŢA ADULTĂ	-Ovar polichistic
	-Tumori ovariene secretante de hormoni
	-Debut tardiv al hiperplaziei de corticosuprarenală
MENOPAUZA	-Cicluri anovulatorii
Premenopauza	-Tumori ovariene secretante de hormoni
Postmenopauza	-Terapie de substituţie cu estrogeni netamponaţi
	-Estrogeni endogeni crescuţi (ex. Obezitate)

plazie endometrială-leiomiom/leiomiomatoză uterină, cu următoarea distribuţie în raport cu gradul hiperplaziei (fig. 1):

- 1.Hiperplazie simplă - 183 cazuri (57,9%)
- 2.Hiperplazie simplă cu dilataţii chistice - 96 cazuri (30,4%)
- 3.Hiperplazie complexă - 30 cazuri (9,49%)
- 4.Hiperplazie atipică - 7 cazuri (2,21%)

În 170 din cele 390 cazuri a fost disponibil pentru studiu şi ovarul, la nivelul căruia, în 104 cazuri s-a identificat prezenţa de chisturi foliculare, sau aspecte de ovar micropolichistic (61,17 %), în 11 cazuri hiperplazie stromală (6,47 %), iar în două cazuri, tumori de granuloasă (1,17 %). În restul cazurilor, ovarul nu prezenta leziuni, sau leziunile nu aveau nici o corelaţie posibilă cu cele de la nivel uterin, nefiind producătoare de hormoni (53 cazuri- 31,17 %) (fig. 2). În aceste din urmă cazuri, o altă sursă de hormoni, de natură endogenă sau exogenă, ar rămâne de identificat.

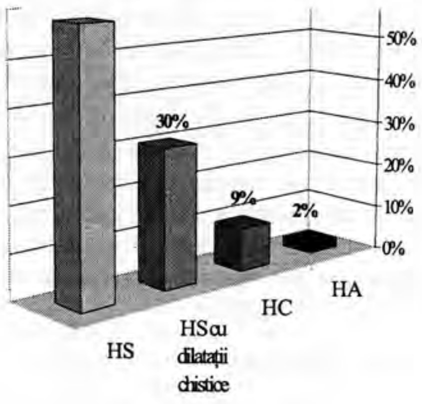


Fig. 1. Asocierea hiperplazie-leiomiom

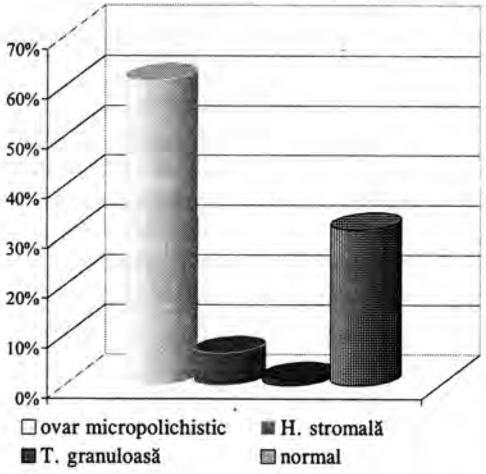


Fig. 2. Leziuni ovariene asociate

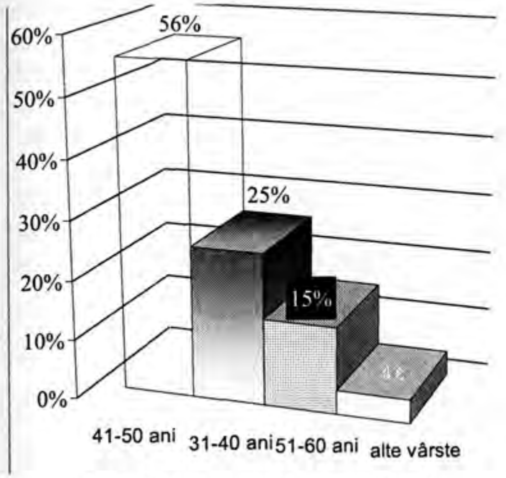


Fig. 3. Relaţia leziuni uterine-vârstă

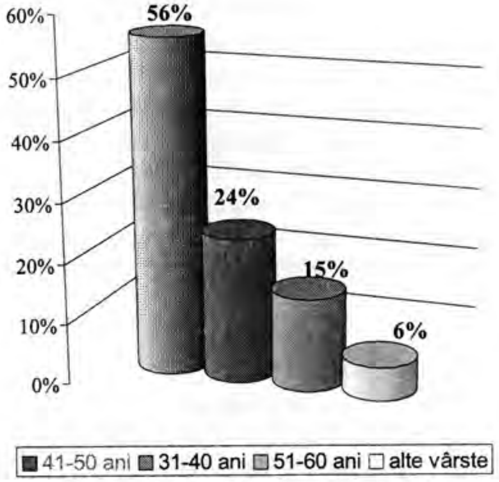


Fig. 4. Relaţia leziuni ovariene-vârstă

Frecvenţa maximă a leziunilor uterine asociate s-a identificat în decada 41-50 ani (55,69%), fiind urmată de decada 31-40 ani (25,4 %) şi perioada perimenopauzică, 51-60 ani (14,5%). Un procent redus de cazuri s-a înscris în decada 21-30 ani, sau peste 60 ani (4,41%) (fig. 3).

Cazurile avansate de hiperplazii endometriale (hiperplazie complexă sau atipică) au avut o distribuţie pe vârste asemănătoare (45,9 % în decada 41-50 ani, 35,1 % în decada 31-40 ani şi 10,8 % în decada 51-60 ani şi 8,2 % la peste 60 ani).

Leziunile ovariene, dintre care ovarul micropolichistic a reprezentat aspectul morfologic dominant, s-au înscris pe o curbă a vârstelor asemănătoare (55,76% decada 41-50, 23,07 % decada 31-40, 15,38 % decada 51-60 ani şi 5,79 % alte vârste) (fig. 4).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Factorii de risc în hiperplaziile endometriale sunt reprezentaţi într-un procent ridicat de cazuri de chisturile foliculare / ovarul micropolichistic, aspect remarcat şi de alţi autori (7). Studiul pieselor de histerectomie demonstrează că în numeroase cazuri, leiomiomul uterin este asociat cu leziuni hiperplazice la nivel endometrial, ceea ce este de aşteptat având în vedere contextul hormonal comun în care se dezvoltă ambele leziuni. Deşi cauzele dezvoltării leiomiomului nu sunt elucidate, un rol putând reveni aberaţiilor cromozomiale (8), sensibilitatea sa la estrogeni este unanim recunoscută.

Repartiţia pe vârste a cazurilor arată o dominantă a celor două leziuni în decada 41-50 ani, urmată fiind de decada 31-40 ani şi pe locul trei perioada 51-60 ani, frecvenţă asemănătoare având şi leziunile ovariene asociate. Se poate remarca faptul că perioada perimenopauzică în care apar aşa numitele "furtuni hormonale" se asociază frecvent cu apariţia ciclurilor anovulatorii traduse la nivel ovarian prin chisturi foliculare - ovar micropolichistic şi consecutiv, o hiperestrogenemie generatoare de leziuni uterine.

Un alt aspect ce se desprinde din acest studiu este frecvenţa mare a leziunilor de hiperplazie simplă, comparativ cu cele de hiperplazie complexă, sau atipică, ceea ce ar sugera că relativ puţine cazuri au o evoluţie progresivă spre leziuni avansate în contextul hormonal şi lezional ovarian descris.

Chiar dacă speculativ, am putea să ne imaginăm că în situaţia asocierii celor două tipuri lezionale, captarea unei importante cantităţi de estrogeni de către ţesutul ţintă de la nivelul leiomiomului ar reprezenta o oarecare protecţie pentru endometru. Şi aceasta ar putea fi o explicaţie pentru faptul că în seria noastră, cea mai frecventă asociere a leiomiomului a fost cu hiperplazia simplă.

Nivelul înalt de exprimare al receptorilor pentru estrogeni şi progesteron în ambele leziuni uterine ca şi contextul lezional în care se dezvoltă, reprezintă o bază pentru utilitatea tratamentului hormonal atât în leiomiomul uterin, cât şi în hiperplaziile endometriale şi, evidenţiază necesitatea verificării ovarului, în contextul acestor diagnostice, ca sursă posibilă de estrogeni.

BIBLIOGRAFIE

1. Rosai J. Female Reproductive System, Uterus-Corpus. in: *Ackerman's Surgical Pathology.* vol. 2, 8th edition, New Zork: Mosby-Year Book Inc, 1996, 1392-1448.
2. Crum CP. The Female Genital Tract. in: *Robbins Pathologic Basis of Disease.* 6th edition, WB Saunders Company, 1999, 1054-1065.
3. Burke TW, Fowler WC jr, Morrow CP. Clinical aspects of risk in women with endometrial carcinoma (review). *J Cel Biochem* 1995; 23: 131-136.
4. Feldman S, Cook EF, Harlow BL, Berkowitz RS. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol* 1995; 56 (3): 376-381.
5. Silverberg SG. Hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin Diag Pathol* 1988; 5: 135-153.
6. Silverberg SG, Kurman RJ. Tumours of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease. in: *Atlas of Tumor Pathology*, 3rd series, fascicle 3, Washinton DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1995, 47-191.
7. Niwa K, Imai A, Yokoyama Y et al. A case-control study of endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep* 2000; 7 (1): 89-93.
8. Quade BJ. Pathology, cytogenetics, and molecular biology of uterine leiomyomas and other smooth muscle lesions. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7-35.

NOUTĂŢI

AFINITĂŢILE DE LEGARE DE LOCURILE BENZODIAZEPINICE ALE COMPLEXULUI RECEPTOR $GABA_A$ A DOUA FLAVONE DIN *SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI*

Scutellaria Baicalensis Georgi este una dintre cele mai importante plante medicinale utilizate în medicina tradiţională chineză, ce prezintă importante acţiuni biologice şi farmacologice, cum ar fi: antibacteriană, antivirală, antioxidantă şi antitumorală. Sunt prezentate separarea şi elucidarea a 2 flavone din rădăcina de *Scutellaria baicalensis*, o flavonă nouă - 6,2'-dihidroxi-5, 7, 8, 6'-tetrametoxiflavona şi o flavonă cunoscută 5,7,2'-trihidroxi-6,8-dimetoxiflavona. Structurile au fost elucidate pe baza studiilor spectrale şi pe baza afinităţilor faţă de locurile benzodiazepinice ale complexului receptor $GABA_A$, primul compus având o afinitate slabă faţă de locurile benzodiazepinice, în timp ce al doilea compus inhibă puternic legarea flunitrazepamului la receptorii benzodiazepinici centrali, iar afinitatea sa este mai mare chiar decât cea a diazepamului (Wang H, Hui KM, Xu S, Chen Y, Wong TF, Xue H. Two flavones from *Scutellaria baicalensis Georgi* and their binding affinities to the benzodiazepine site of the $GABA_A$ receptor complex, *Die Pharmazie* 2002; 57, 12: 857-859).

Andreia Corciovă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

EVALUAREA FUNCŢIEI SISTOLICE ŞI DIASTOLICE A VENTRICULULUI STÂNG LA PACIENŢII CU DIABET ZAHARAT CU MICROALBUMINURIE

Anca Artenie[1], Didona Ungureanu[2], R. Artenie[3], Gina Botnariu[4], Ecaterina Anisie[5]
Spitalul Clinic "C.I. Parhon" Iaşi
1 Clinica a IV-a Medicală
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Biochimie
4 Clinica de diabet, boli metabolice şi de nutriţie
Sp. Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
3 Clinica a III-a Medicală Cardiologică "I. Enescu"
5 Laboratorul de Imunologie

EVALUATION OF THE SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND MICROALBUMINURIA (Abstract): The objective of this study is to reveal the deterioration of the systolic and diastolic function of the left ventricle (LV) in patients with diabetes mellitus (DM), in correlation with type of DM, the edge and the complications of DM and the associated diagnosis. Methods: The study included 43 patients with DM (29 patients with DM type 1 or 2 insulinodependent - DMID and 14 patiets with DM type 2 nonisulinodependent - DMNID). The age of patients was between 21 years and 57 years, with a duration of DM between 1 year and 22 years. The ecocardiographic evaluation have determined 38 parameters (B mod, M mod, CWD, PWD, colour Doppler). From these parameters, 12 was used for the measurement of the systolic function of the LV and 18 was used for the determination of the diastolic function of the left ventricle. The clinical and biological exam have performed: glycaemia, proteinuria, dislipidemic syndrome, complications of DM and ischaemic heart disease (ECG). Results: The ejection fraction (EF) of the LV was ?60% in 23 patients, between 50% and 60% in 17 patients and between 40% and 50% in 3 patients. The values of MSER (mean systolic ejection rate) was between 221 ml/s şi 515 ml/s and the values of MVCF (mean velocity of circumferential shortening) was between 0,9 circ/s şi 1,8 circ/s. The ratio of the E and A waves at the mitral valve was >1 in 22 patients and <1 in 21 patients. The LV isovolumic relaxation time (IVRT) was <70 ms in 13 patients, >100 ms in 14 patients and had normal values in 16 patients. The E wave deceleration time (EDT) was <150 ms in 24 patients and had normal values in 19 patients. There is no connection between the systolic/diastolic function and the other determined parameters. Conclusions: The alteration of the LV systolic function was present in 20 patients from 43 patients. The LV diastolic dysfunction through relaxation troubles was present in 14 patients and the LV diastolic dysfunction through compliance trouble was present in 13 patients. A number of 16 patients had preserved (for the moment) a normal LV diastolic function. The number of patients with these two types of LV diastolic dysfunction was equal in our study. Other studies had found a predominance of LV diastolic dysfunction through compliance troubles in DM. **Key words**: DIABETES MELLITUS, DIASTOLIC AND SYSTOLIC FUNCTION, LEFT VENTRICLE, MICROALBUMINURIA

Diabetul zaharat este o boală metabolică complexă, cu o incidenţă mare şi cu tendinţa de creştere a prevalenţei în condiţiile civilizaţiei moderne. Până în momentul de faţă este o boală nevindecabilă, care necesită un consum mare de îngrijiri medicale şi este grevată de o multitudine de complicaţii ce apar în evoluţia sa. Absenţa tratamentului medical, tratamentul incomplet, intermitent sau neadaptat situaţiei clinice concrete a fiecărui bolnav diabetic determină apariţia într-un timp variabil de la debutul bolii a unor multiple complicaţii care interesează sistemul vascular (macroangiopatia şi microangiopatia diabetică), inima, aparatul renal şi urinar, sistemul nervos, ochii, aparatul locomotor şi nu în ultimul rând starea psihică a pacienţilor respectivi. Afectarea cardiacă în cadrul diabetului zaharat determină apariţia a ceea ce a fost denumit *„cordul diabetic"*. Aceasta apare în absenţa leziunilor macroangiopatice şi microangiopatice ale arterelor coronare şi a fost denumită *„boala diabetică a muşchiului cardiac"* sau *„cardiomiopatie diabetică"* (1). Această entitate patologică constă în afectarea specifică a miocardului caracterizată prin acumularea de colagen în muşchiul miocardic şi depozite de mucopolizaharide în stratul subendotelial al arteriorelor intramurale în prezenţa unor artere coronare indemne. Diabetul zaharat determină la nivelul cordului şi afectare vasculară de tip macroangiopatic la nivelul arterelor coronare epicardice şi microangiopatic la nivelul arteriolelor şi capilarelor cu diametrul sub 150 μm, care constă în îngroşarea membranei bazale vasculare. Diabetul zaharat determină instalarea aterosclerozei cu cel puţin 10 ani mai devreme la pacienţii diabetici faţă de nondiabetici. Incidenţa aterosclerozei coronariene este de cel puţin două ori mai mare la pacienţii diabetici faţă de nondiabetici (2).

Lucrarea a avut drept scop evaluarea funcţiei sistolice şi diastolice a ventriculului stâng prin ecografie cardiacă transtoracică la pacienţii cu diabet zaharat (DZ) în corelaţie cu tipul de diabet zaharat, vechimea şi complicaţiile acestuia şi patologia asociată.

MATERIAL ŞI METODĂ

În lotul de studiu a fost inclus un număr de 43 pacienţi cu DZ (29 pacienţi cu DZ tip 1 sau 2 insulinodependent - DZID şi 14 pacienţi cu DZ tip 2 insulinoindependent - DZNID). Pacienţii au avut vârste cuprinse între 21 ani şi 57 ani, având o vechime a DZ cuprinsă între 1 an şi 22 ani.

Examenul clinic al pacienţilor a cuprins evaluarea hipertensiunii arteriale, retinopatiei (examen al fundului de ochi), arteriopatiei obstructive cronice a membrelor inferioare, polineuropatiei şi a cardiopatiei ischemice cronice prin electrocardiogramă de repaus şi electrocardiogramă înregistrată după testul de efort fizic submaximal la cicloergometru.

Examenul biologic al bolnavilor din studiu a cuprins evaluarea glicemiei, a proteinuriei (determinare prin metodă imunologică), a sindromului dislipidemic sanguin (colesterol, trigliceride, HDL-colesterol, LDL-colesterol) şi a probelor renale.

Evaluarea ecocardiografică a determinat un număr de 38 parametri ecografici (ecografie B mod, M mod, Doppler continuu - CWD, Doppler pulsat- PWD şi Doppler color) din care 12 au fost utilizaţi pentru aprecierea funcţiei sistolice şi 18 au fost utilizaţi pentru aprecierea funcţiei diastolice a ventriculului stâng.

REZULTATE

Fracţia de ejecţie (FE) a ventriculului stâng a avut valori peste 60% la 23 pacienţi, a fost cuprinsă între 50% şi 60% la 17 pacienţi şi a avut valori între 40% şi 50% la 3 pacienţi. Valorile MSER (mean systolic ejection rate) au fost cuprinse între 221 ml/s şi 515 ml/s, iar cele ale MVCF (mean velocity of circumferential shortening) între 0,9 circ/s şi 1,8 circ/s. Raportul undelor E şi A mitrale (E/A) a fost >1 la 22 pacienţi şi <1 la 21 pacienţi. Timpul de relaxare isovolumică (TRIV) al ventriculului stâng a fost <70 ms la 13 pacienţi, a avut valori normale la 16 pacienţi şi a fost >100 ms la 14 pacienţi. Timpul de deceleraţie al undei E (EDT) a fost sub 150 ms la 24 pacienţi şi cu valori normale la 19 pacienţi. Nu s-a evidenţiat o legătură aparentă între disfuncţia sistolică şi/sau diastolică a ventriculului stâng şi ceilalţi parametri clinico-biologici şi cronologici determinaţi. Toţi pacienţii care au avut disfuncţie sistolică ventriculară stângă prezentau asociată şi disfuncţie diastolică. Un număr de 7 bolnavi prezentau doar disfuncţie diastolică ventriculară stângă.

Din cei 43 bolnavi incluşi în studiu, un număr de 17 prezentau antecedente personale de hipertensiune arterială esenţială. Un număr de 7 bolnavi aveau tablou clinic specific de angină pectorală de efort stabilă, asociat cu modificări electrocardiografice de repaus sau la testul de efort. Un alt număr de 13 bolnavi a prezentat modificări ischemo-lezionale electrocardiografice în repaus, la testul de efort sau asociate, fără ca să prezinte tablou clinic sugestiv de angină pectorală de efort.

Aşa cum se observă din datele menţionate disfuncţia sistolică semnificativă a fost depistată la un număr mic de bolnavi. În schimb disfuncţia diastolică a fost prezentă la un număr mai mare de bolnavi, peste jumătate din lotul de studiu.

Toţi pacienţii intraţi în studiu au prezentat microalbuminurie în condiţii bazale, de repaus fizic, sau aceasta a fost evidenţiată după testul de efort fizic submaximal la cicloergometru.

DISCUŢII

În 1997 Comitetul de Experţi OMS asupra cardiomiopatiilor a propus pentru afectarea cardiacă din cadrul diabetului zaharat denumirea de boală diabetică a muşchiului cardiac (diabetic heart muscle disease) (3) denumită şi cardiomiopatie diabetică. Afectarea miocardică datorată diabetului zaharat a fost iniţial descrisă anatomopatologic, la necropsia unor pacienţi diabetici tineri, când s-a constatat cardiomegalie însoţită de modificări microscopice de fibroză difuză şi depozite de mucopolizaharide în stratul subendotelial al arteriolelor intramurale, în condiţiile în care arterele coronare erau indemne (Rubler, 1974 citat de (1)). Aceste constatări au dus la definirea cardiomiopatiei diabetice ca afectare miocardică difuză în absenţa leziunilor coronariene şi a microangiopatiei. În ultimul timp există tendinţa de a include în cadrul cardiomiopatiei diabetice şi leziunile de microangiopatie cardiacă, ca parte componentă a microangiopatiei generalizate din diabetul zaharat.

Studiile histopatologice au arătat existenţa la nivelul cordului din cardiomiopatia diabetică a fibrozei interstiţiale, pe seama acumulării de colagen insolubil, care reprezintă cauza principală a anomaliilor de complianţă ventriculară la pacienţii diabetici. La nivelul reticulului sarcoplasmatic apar modificări care alterează procesul de relaxare miocitară. Se asociază, de asemenea, modificări morfofuncţionale ale membranei miocitare, a sistemului enzimatic membranar ($Ca^{2\ +}$-ATP-aza şi Na^{2+}-ATP-aza) şi acumularea în interstiţiu de acizi graşi liberi (4,5). Aceste ultime modificări vor duce la instalarea şi evoluţia progresivă a disfuncţiei sistolice cardiace.

Primele metode clinice neinvazive de depistare a cardiomiopatiei diabetice au fost reprezentate de determinările fonomecanocardiografice. Ulterior disfuncţia diastolică şi sistolică ventriculară stângă a fost apreciată prin examenul ecocardiografic şi ventriculografia radioizotopică. Evoluţia cardiomiopatiei diabetice trece printr-o primă etapă de hiperkinezie cardiacă, urmată de o perioadă cu funcţie sistolică şi diastolică normală, după care se instalează disfuncţia diastolică urmată apoi de disfuncţia sistolică (1,6).

Afirmarea cardiomiopatiei diabetice ar trebui să presupună absenţa patologiei cardiovasculare asociate: hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică cronică, valvulopatii (mai ales aterosclerotice) etc. Pe de altă parte este cunoscută importanţa patogenică a diabetului zaharat în determinismul etiologic şi evolutiv al aterosclerozei cu diversele ei localizări şi manifestări (7, 8). În practică este destul de greu de separat manifestările cardiace ale diabetului zaharat de cele datorate patologiei asociate. Având în vedere înlănţuirea fiziopatologică şi anatomopatologică a evenimentelor datorate diabetului zaharat, putem considera că o mare parte din modificările funcţiilor sistolică şi diastolică ale ventriculului stâng se datorează afecţiunii de bază, cu atât mai mult cu cât diabetul zaharat reprezintă o importantă componentă etiologică a aterosclerozei.

Constatăm, de asemenea, că pacienţii cu diabet zaharat au prezentat microalbuminurie, evidenţiată în condiţii bazale sau după efort fizic. Modificările anatomopatologice vasculare de la nivelul glomerulului renal sunt identice cu cele de la nivelul vaselor sanguine miocardice (9), determinând apariţia precoce a microalbuminuriei în evoluţia diabetului zaharat, ceea ce explică concomitenţa afectării cardiace şi renale.

Aşa cum am menţionat, nu a fost evidenţiată o legătură aparentă între vechimea diabetului zaharat şi modificările funcţiei sistolice şi diastolice ale ventriculului stâng. Aceasta se datorează faptului că modificările funcţiilor cardiace determinate ecocardiografic apar precoce (10). Pacienţii tineri cu diabet zaharat tip I prezintă frecvent disfuncţie diastolică determinată ecocardiografic, chiar dacă sunt clinic asimptomatici, din punct de vedere al bolii de bază. În cadrul studiului Framingham s-a constatat că modificările funcţiei cardiace determinate ecocardiografic apar la femeile cu scăderea toleranţei la glucoză încă din faza de insulinorezistenţă (10, 11). Aceste constatări sugerează faptul că modificările cardiace structurale şi funcţionale apar din etapa de insulinorezistenţă, înainte de debutul hiperglicemiei şi al diagnosticului diabetului zaharat.

CONCLUZII

1. Disfuncţia sistolică a ventriculului stâng a fost prezentă la 20 pacienţi, dar a avut valori mai mici de 50% doar la 3 pacienţi.

2. Disfuncţia diastolică prin relaxare anormală a ventriculului stâng a fost prezentă la 14 pacienţi şi disfuncţia diastolică prin modificarea complianţei ventriculare stângi a fost prezentă la 13 pacienţi.

3. Un număr de 16 pacienţi prezentau (cel puţin deocamdată) o funcţie diastolică normală.

4. În cazul lotului pe care s-a efectuat această cercetare cele două tipuri de disfuncţie diastolică au fost prezente în mod egal, spre deosebire de datele din literatură care menţionează predominanţa disfuncţiei diastolice ventriculare stângi prin modificarea complianţei ventriculului stâng la pacienţii cu DZ.

5. Există o concomitenţă în debutul precoce a manifestărilor infraclinice ale cardiomiopatiei diabetice şi nefropatiei diabetice.

BIBLIOGRAFIE

1. Ginghină C, Băcanu G, Marinescu M, Dragomir D. *Cordul diabetic*. Bucureşti: Ed. InfoMedica, 2001.
2. Valensi P, Feuvray D, Sachs RN. *Coeur et diabete - prise en charge et suivi des patients diabétiques*. Paris: Frison-Roche, 1999.
3. *** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
4. Coman I, Apetrei E. Evoluţia plăcii de aterom. Date noi. in: *Actualităţi în Cardiologie*. Gherasim L, Apetrei E editors. Bucureşti: Ed. Medicală Amaltea, 1998, 15-23.
5. Ionescu-Târgovişte C. Diabetul zaharat. in: *Medicina Internă. Bolile Cardiovasculare şi Metabolice*. Gherasim L editor. Bucureşti: Ed. Medicală, 1996, 1167-1297.
6. Dimulescu D, Ilieşiu A. Disfuncţia diastolică a ventriculului stâng. in: *Actualităţi în Cardiologie*. Gherasim L, Apetrei E editors. Bucureşti: Ed. Medicală Amaltea, 1998, 184-220.
7. Gherasim L, Pîrvu O. Noi factori de risc în ateroscleroză. in: *Progrese în Cardiologie*. Gherasim L editor. Bucureşti: Ed. Infomedica, 2002, 353-376.
8. Gherasim L. Progrese în fiziopatologia insuficienţei cardiace. in: *Progrese în Cardiologie*. Gherasim L editor. Bucureşti: Ed. Infomedica, 2002, 1-34.
9. Serafinceanu C. Boala renală diabetică. Bucureşti: Ed. Moroşan, 2002.
10. Nesto RW, Libby P. Diabetes Mellitus and the Cardiovacular System. in: *Heart Disease. A Textbook of cardiovascular Medicine*. 6th edition. Braunwald E, Zipes DP, Libby P editors. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001, 2133-2150.
11. Ionescu-Târgovişte C. Sindromul X metabolic. in: *Actualităţi în Cardiologie*. Gherasim L, Apetrei E editors. Bucureşti: Ed. Medicală Amaltea, 1998, 61-79.

NOUTĂŢI

NOI MARKERI AI ATEROSCLEROZEI ACCELERATE LA PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ TERMINALĂ

Numeroase studii epidemiologice din ultimile decenii au identificat factori de risc importanţi în dezvoltarea accelerată a aterosclerozei, demonstrând rolul acesteia în generarea bolii cardiovasculare la pacientul în stadiu terminal al IRC. Sunt recunoscuţi ca factori de risc "tradiţionali" vârsta, sexul, rasa, istoricul familial, diabetul zaharat, dislipidemiile, HTA, obezitatea şi fumatul, dar la pacientul cu IRC terminală au fost incriminaţi şi factori suplimentari de generare şi accelerare a aterosclerozei, precum inflamaţia (cu rolul pivotal al oxidului nitric), infecţia, stresul oxidativ, etc. Dintre aceşti factori non"tradiţionali" proteina C reactivă (CRP), dimetilarginina (ADMA) şi inhibitorul NO- sintetazei par a deţine un rol important în creşterea riscului de morbiditate şi mortalitate prin boli cardiovasculare la pacienţii cu IRC. Nivelul crescut al CRP a fost constatat la pacienţi dializaţi (atât prin hemodializă cât şi prin dializă peritoneală), legat de boli concomitente, infecţii recurente, dializa cronică, dar şi în stadii predialitice, probabil şi prin intervenţia uremiei *per se* care induce creşterea sintezei de CRP. Studii recente au demonstrat ca CRP poate fi mai mult decât un marker sensibil al inflamaţiei, putând contribui activ la dezvoltarea leziunilor ATS. Acumularea ADMA la pacientul cu IRC se datorează scaderii excreţiei şi a degradării enzimatice şi este legată de progresia leziunilor de ATS. Ambii factori (CRP şi ADMA) contribuie la creşterea incidenţei şi progresiei leziunilor de ateroscleroză la nivelul arterelor, în special carotide, fapt evidenţiabil prin ultrasonografie Doppler de mare rezoluţie (Rattazzi M, Puato M, Faggin E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2003; 16: 11-20).

Magda Buhuş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

THE ROLE OF SOME PROSTAGLANDIN ANALOGUES IN EXPERIMENTAL INTOXICATION PRODUCED BY CARBON TETRACHLORIDE IN RATS

Cristiana Filip[1], Didona Ungureanu[1], Cristina Nechifor[2], Vasilica Matei[2], D. Chelărescu[2], Irina-Draga Caruntu[3], C. Florea[4], M. Nechifor[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Department of Biochemistry,
School of Dentistry
2 Department of Pharmacology
3 Department of Histology
4 National Institute of Chemical and Pharmaceutical Research Bucharest

THE ROLE OF SOME PROSTAGLANDIN ANALOGUES IN EXPERIMENTAL INTOXICATION PRODUCED BY CARBON TETRACHLORIDE IN RATS (Abstract): Prostaglandins are synthesized ubiquitously in the body from unsaturated fatty acids and they act as paracrine messengers. We have studied the influence of a prostaglandin analogue on experimental induced hepatopathy. The tested compound is a synthetic isopropyl ester of PGF2α (IPEF) and as hepato-toxic agent we used CCl_4. We worked on four groups of 4 adult male rats each. Group I received no substance; Group II received CCl_4 0.1 ml/bw/ per os, single dose, for three days; Group III received CCl_4 as series I and IPEF 15 µg/bw i.p., single dose daily, one hour before CCl_4 administration; Group IV received CCl_4 as series I and IPEF 50 µg/bw i.p., single dose daily. Twenty-four hours after the last administration, samples of blood were taken and ALT, AST, LDH as well as conjugate and unconjugate bilirubin were determined. We also determined MDH, GSH and glutathion peroxidase, in liver homogenate. Our data show that MDH levels are increased in Group I (20.81 ± 3.15µM/µg protein) as compared with both Group III (8.44 ± 1.32 µM/µg protein) and IV (7.31 ± 1.92 µM/µg protein) which might suggest that prostaglandin analogue IPEF decreases the polyunsaturated fatty acids degradation, at both low and high level. ALAT levels for group that received CCl_4 (782 ± 20.8 U/L) are significantly higher than those for group III (264 ±15.4 U/L) and IV (227 ± 8.4 U/L) which received IPEF at low, respectively high dose. Our data suggest that the synthetic prostaglandin analogue presents stabilizing membrane effects (plasmatic and membrane of some cellular organelles) and reduces peroxide radicals production. **Key words**: CCl_4, ISOPROPYL ESTER PGF2α, LIVER, LIPID PEROXIDATION

Xenobiotics represent an important cause of hepatic disease. The mechanisms are variable, complex and for instance poorly understood. Some agents act as direct cellular toxins producing injury characteristic for the particular agent; other appear to damage cell membrane via toxic intermediate metabolites (1)

Carbon tetrachloride (CCl_4) and related hydrocarbons cause severe liver necrosis probably through an increase of free radical generation (2). These substances are involved in accidental, suicidal as well as professional intoxications.

Eicosanoids represent a wide biological system of active lipids among which prostaglandins (PG) are the most researched biological compounds, as a consequence of their involvement in normal and pathological processes. The synthesized PGs differ from tissue to tissue; within the same tissue different cells may yield products with antagonistic action. The synthesis of eicosanoides and their membrane receptors have been identified at all levels of the hepatic constitutive elements such as hepatic and Kupfer cells, blood vessels (3,4,5). As far as we know, the most important eicosanoid group synthesized in hepatic and Kupfer cells is prostaglandins group. The liver is one of the best enzyme equipped organ for both eicosanoids synthesis and metabolism. In some toxic hepatopaties it was observed a differential increase in eicosanoids synthesis; so during experimental hepatopaties induced by alcohol administration especially LTB_4 and TxB_2 increase was observed (6). Some analogues of PGE_2 and PGE_1 have been proved to present protective action against experimentally induced hepatic necrosis (7) or hepatic ischemia. Protective effect of some prostaglandin analogues have been proved at gastric and renal level in different pathological cases (8). In different location of digestive apparatus some eicosanoids and especially prostaglandins have proved cito-protective role (9).

In this context we studied the effect of a synthetic analogue of $PGF_2\alpha$ (without constrictive action) on experimental induced hepatopathy by CCl_4, in rats.

MATERIAL AND METHODS

We studied the effect of isopropylesther of $PGF_2\alpha$ (IPEF) on the experimentally induced hepatopathy with CCl_4 in rats. IPEF is a stabile analogue of $PGF_2\alpha$ without constrictive activity. It has been synthesized at the National Institute of chemical and pharmaceutical Research Bucharest.

We worked on 4 groups of 6 Wistar rats each, weighing 150 -180g fed and bread in normal laboratory conditions. Group I was control and received no substance. Group II received CCl_4 0.1ml/bw per os, single dose, for three days; Group III received CCl_4 0.1ml/kg i.p. as group II and IPEF 15µg/kg/day i.p. one hour before CCl_4 administration, single dose daily. Group IV received CCl_4 0.1ml/kg i.p. in unique dose same as group II and IPEF 50µg/kg/day i.p. one hour before CCl_4 administration. Twenty-four hours after the last administration, blood samples were taken from the retroorbitary plexus and alanin aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), direct (DB) and total bilirubine (TB) were deter-

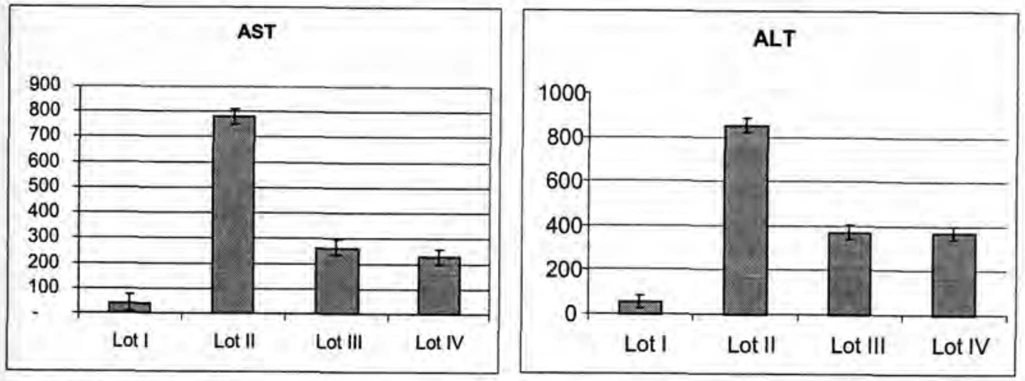


Fig.1. The effect of prostaglandin analogue on alanin aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) values in rats with experimentally induced hepatopathy by CCl_4

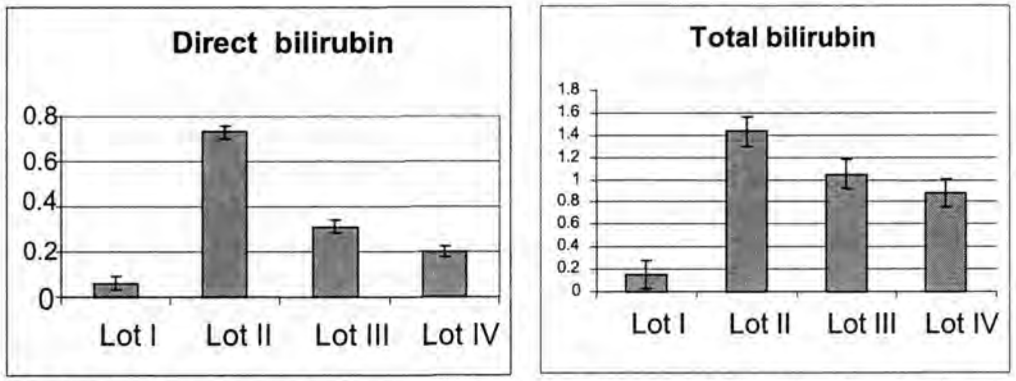


Fig. 2. The effect of prostaglandin analogue on direct (DB) and total bilirubin (TB) values in rats with experimentally induced hepatopathy by CCl_4

TABLE I

Antioxidant parameters and MDA levels in liver homogenate sampled from rats that received CCl_4 and prostaglandin analogue

Group	MDA (µg/mg protein)	GSH (µg/mg protein)	Glutathione peroxidase (UI/mg protein)
Control	4.21±0.37	48.3±1.9	70.2±8.4
CCl_4	20.81 ±3.15	32.2±5.6	130±5.9
CCl_4 + IPEF (15 µg/b.w.)	8.44 ±1.32**	35.9±1.7	101.4±6.1*
CCl_4 + IPEF (50 µg/b.w.)	7.31 ±1.92**	37.6±1.52	91.5±8.3*

* $p<0.05$ as compared to group II (CCl_4) ** $p<0.001$ as compared to group II (CCl_4)

mined using commercially available kits (Biosystems, Spain).

After that, all animals were anesthetized and sacrificed and malondialdehyde (MDA) (10), glutathione (GSH) (11), glutathione peroxidase (GPx) (12) and total proteins (Lowry method) were determined in liver homogenate. Samples of liver were preserved in formol according to standard procedure and histological examination was performed. Hematoxylin-eosin (HE) procedure and Szekelly method (to evidence connective tissue) were used for staining. Obtained data were statistically analyzed.

RESULTS

Alanin aminotransferase and aspartate aminotransferase values from blood samples are presented in fig. 1. Obtained data sow that there is no statistic difference in ALT and AST values, between group III and IV which received prostaglandin analogue at low (15mg/bw) respectively high (50mg/bw) dose. High values for ALT and AST was obtained for group that received only CCl_4 as compared with both group III and IV which received prostaglandins analogues.

So, ALT and AST as markers for hepatocellular necrosis, confirm the toxic effect of CCl_4 on the group which received only the toxic agent and suggest that its toxic action could be decreased by IPEF administration at both low and high doses.

Total and direct bilirubin are presented in fig 2. Obtained results show a significantly increase for both DB and TB in group that received only CCl_4 as compared with group III and IV which received IPEF.

These data are in good agreement with ALT and AST and might suggest that liver conjugation capacity is decreased when protective prostaglandin analogue is not administered.

Antioxidant parameters and MDA levels in liver homogenate are presented in tab. I. GSH values in group that received prostaglandin analogue are smaller as compared with control group (that received no substance) but higher as compared with group that received only CCl_4. GSH present the lowest levels in group II receiving only toxic agent. These data suggest that glutathione, which normally acts by binding hazardous intermediate metabolites, are depleted. When this mechanism is decreased the resulting free intermediates bind to liver macromolecules and produces liver necrosis (1). These data are in agreement with high glutathione peroxidase levels, obtained in group receiving only CCl_4 which suggest an increased antioxidant activity as consequence of aggressive action of CCl_4. Lower values obtained for group III and IV receiving protective IPEF plead for a mild aggressive action of CCl_4 in the presence of prostaglandin analogue.

As concern MDH, as lipid peroxidation marker, there are statistically low levels in group III and IV which received prostaglandin analogues as compared with group II receiving only the toxic agent. That might suggest that prostaglandin analogue IPEF decreases the polyunsaturated fatty acids degradation, at both doses.

The histopathological examination data revealed that the tested prostaglandin analogue have a partial protective role in liver in acute experimental intoxication (data unpublished yet).

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

We assume that IPEF present a moderate liver protection against experimental toxic CCl_4 intoxication. The protection becomes evident starting from 15μg/kg dose.

Under IPEF therapy, the blood parameters increase as compared with control but they are statistically smaller than in group which received only the aggressive agent. An improvement in antioxidant status of liver is observed under IPEF therapy.

Our data are in concordance with our experience (13,14) when we demonstrated that other $PGF_2\alpha$ analogues, without vasoconstriction effects (cloprostenol and optic active cloprostenol) have a partial protective action in hepatopaties experimentally induced by ethanol or paracetamol. A possible explanation for the protective role of IPEF and of other PGF and PGE analogues is that these analogues improve. the lysozomal membrane stability and decrease the release of acidic proteases. By such a mechanism it is possibly diminished the way through which toxic agents as CCl_4 generate free radicals which is already known have a disrupting effect on membranes.

Our data suggest that the synthetic prostaglandin analogue could present stabilizing membrane effects (plasmatic and membrane of some cellular organelles) (15) and reduce peroxide radicals production.

We consider that our data plead for a possible role of some eicosanoids in hepatoprotection. Our data also suggest that some synthetic prostaglanins analogues as well as $PGF2\alpha$ analogues without constrictive activity could be useful in hepatic therapy.

REFERENCES

1. Berkow R, Fletcher AJ, Chir MBB. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Rahway : Merck &Co. Inc, 1987, 866-869.

2. Comporti M. Three models of free radical induced cell injury. *Chem Biol Interact* 1989 ; 72 : 1-56.
3. Morita I, Chan W C, Murota S. Synthesis of prostaglandin F2α in rat liver. *Prostaglandins* 1977 ; 14 : 403-406.
4. Bartolini G, Meringole C, Orlandi M, Tomasi V. Biosynthesis of prostaglandins in non-parenchimal rat liver cells. *Biochem Biophys Acta* 1978 ; 530 : 325-332.
5. Pace-Ascire CR, Rangaray G. Distribution of prostaglandin biosynthetic pathways in organs and tissues of the fetal lamb. *Biochem Biophys Acta* 1978 ; 528 : 512-515.
6. Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SMH, Yamanaka T. Swenty of liver injury in experimental alcoholic liver disease. Correlation with plasma endotoxin, prostaglandin E2, leucotriene B4 and tromboxane B2. *Am J Pathol* 1993 ; 142 : 367-373.
7. Kurebayashi Y, Honda Y. Protection by 16,16 dimethyl prostaglandin E2 and dibutyryl cyclic AMP against complement mediated hepatic necrosis inrats. *Hepathol* 1991 ; 14 : 545-550.
8. Ruwart MJ, Rush BD, Fiedle NM, Piper RC, Kolaja GJ. Protective effects of 16,16 dimethyl prostaglandin E2on liver and kidney. *Prostaglandins* 1981 ; 21 : 97-102.
9. Kabashima K, Sajit T, Murata T et al. The prostaglandin receptor EP4 suppresses colitis mucosal damage and CD4 cell activation in the gut. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 883-893.
10. Placer ZA, Gushman LL. Estimation of parameters of lipid peroxidation in biological systems. *Annal Biochem* 1966 ; 16 : 339-364.
11. Ellman G. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959 ; 82 : 70-77.
12. Fuzukawa K. Glutathione peroxidase activity in tissues of deficiency vitamin E of mice. *J Nutr Sci* 1976 ; 53 : 405-407.
13. Nechifor M, Rusu V, Teslariu E et al. The influence of BN52021 on TxA2, PGF2, and PGI2 release in CCl4 acute poisoning in rats. Abstracts volume of Eur. ISSX Workshop, Schluchesee, Germany 1994 ; 47.
14. Nechifor M, Rusu V, Costuleanu M et al. The influence of pharmacological interference of icosanoids metabolism and PAF on TxA2 release in CCl4 intoxication. *Bul Soc Nat Biol Cel* 1992 ; 20 : 108.
15. Bartolini G, Meringolo C, Orlandini M et al. Biosynthesis of prostaglandins in parenchimal and non-parenchimal rat liver cells. *Biochem Biophys Acta* 1978 ; 530 : 325-353.

NOUTĂŢI

NUMĂRUL NEFRONILOR LA PACIENŢII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENŢIALĂ

Un grup de cercetători ai Universităţii din Nûrnberg şi Heidelberg a lansat ipoteza corelaţiei dintre HTA esenţială şi reducerea numărului de nefroni. În scopul susţinerii acestei ipoteze au efectuat studii comparative pe două loturi de rinichi proveniţi de la pacienţi decedaţi în accidente. Primul lot a fost constituit din 10 pacienţi de vârstă mijlocie (35- 59 ani), cunoscuţi cu HTA esenţială, iar cel de-al doilea lot din 10 pacienţi normotensivi cu aceleaşi caracteristici demografice. Studiu a utilizat o metodă stereologică tridimensională pentru a compara numărul şi volumul glomerulilor. Rezultatele au demonstrat că la pacienţii hipertensivi numărul glomerulilor era semnificativ mai mic în comparaţie cu pacienţii normotensivi (702 379 faţă de 1 429 200). Volumul glomerular mediu al pacienţilor hipertensivi a fost mai mare decât al grupului de control, dar mulţi glomeruli prezentau scleroză, fiind nefuncţional. Studiul a confirmat ipoteza iniţială conform căreia numărul de nefroni scade la pacienţii albi cu HTA esenţială (Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Eng J Med* 2003 ; 348, 2 : 101-108).

Magda Buhuş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

ASPECTE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE ÎN COARCTAŢIA DE AORTĂ LA VÂRSTA COPILĂRIEI

Silvia Mătăsaru, Doina Felea, Cristina Maftei, Adriana Cosmescu, Liliana Barbacariu, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Medicină Generală/Familie- copii

CLINICAL ASPECTS OF HYPERTENSION IN CHILDREN WITH AORTA COARCTATION (Abstract) : Our study is focused on blood pressure before and after repair of aortic coarctation in childhood. **Methods** : A group of 26 children (13 boys, 13 girls, range 1-18 years, of which 12 operated : 9 boys and 3 girls) was studied, blood pressure being followed before and after operation. The recorded blood pressure was compared to normal values for age and hight. **Results** : Before the surgical treatment blood pressure being above normal in all cases, the figures were : „high normal"-6 cases, significant- 8 cases and severe hypertension-12 cases. After surgery : 75% normal blood pressure, 25% hypertension (variable degrees). **Conclusion** : Hypertension in aortic coarctation varies from „high normal" to severe. Hypertension got worse during pregnancy in an unoperated girl. In most of children, blood pressure decreased after surgical treatment, being normal in 75% of all cases, in one year after surgery. Persistance of a severe hypertension after surgery signifies presence of an underlying lesion unrecognised yet. **Key words** : HYPERTENSION, SECONDARY HYPERTENSION, AORTA COARCTATION

Hipertensiunea arterială sistemică, frecventă la adult, reprezintă un factor de risc major pentru infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral şi insuficienţa renală. Prevalenţa hipertensiunii creşte cu vârsta. La sugar şi copilul mic hipertensiunea sistemică este neobişnuită, atunci cand este găsită ca fiind indicatorul unei patologii subiacente (hipertensiune secundară), una din cauzele cele mai frecvente fiind coarctaţia de aortă (1,2).

Scopul prezentei lucrări este studiul aspectelor clinice ale hipertensiunii arteriale (HTA) la copiii cu coarctaţie de aortă (CoAo), înainte şi după intervenţia chirurgicală, estimându-se efectul corecţiei coarctaţiei asupra evoluţiei hipertensiunii arteriale (3).

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost dispensarizaţi 26 copii (13 băieţi şi 13 fete) cu coarctaţie de aortă (diagnosticată la vârste cuprinse între 1,5 luni şi 16 ani). Dintre aceştia au fost operaţi 12 copii : 9 băieţi şi 3 fete.

Măsurarea presiunii arteriale s-a efectuat cu : - tensiometru cu capsulă aneroidă, folosind manşete adecvate vârstei copilului ; - aparat electronic cu oscilometru OMRON (model HEM 705C).

Măsurarea presiunii arteriale (4) s-a efectuat în condiţii standard : decubit dorsal, după repaus de minimum 5', manşeta aparatului acoperind 2/3 din lungimea braţului. Prin măsurarea tensiunii arteriale de 2-3 ori la prima consultaţie şi repetarea de încă 2-3 ori la interval de 2-3 zile s-a eliminat

TABELUL I

Clasificarea hipertensiunii arteriale la copii si tineri

(dupa Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987)

VARSTA	TA NORMAL INALTA	HTA SEMNIFICATIVA	HTA SEVERA
NOU NASCUT 0-7 ZILE 8-30 ZILE		TAs ≥ 96- 105 TAs ≥ 104-109	TAs ≥ 106 TAs ≥ 110
1LUNA-2ANI	TAs:104-111 TAd: 70- 73	TAs:112-117 TAd: 74- 81	TA≥ 118 TAd≥82
3-5 ANI	TAs:108-115 TAd: 70- 75	TAs:116-123 TAd: 76-83	TAs≥124 TAd≥ 84
6-9 ANI	TAs:114-121 TAd: 74- 77	TAs:122-129 TAd: 78-85	TAs≥130 TAd≥86
10-12 ANI	TAs:122-125 TAd: 78- 81	TAs:126-133 TAd: 82-89	TAs≥134 TAd≥90
13-15 ANI	TAs:130-135 TAd: 80- 85	TAs:136-143 TAd: 86-91	TAs≥144 TAd≥92
16-18 ANI	TAs:136-141 TAd: 84- 91	TAs:142-149 TAd: 92-97	TAs≥150 TAd≥98

TAs = tensiunea arteriala sistolică; TAd = tensiunea arteriala diastolică

hipertensiunea arterială de „halat alb”, frecventă la copil.

Valorile tensionale obţinute au fost comparate cu valorile normale pentru vârstă, sex şi talie (folosind nomogramele publicate de M. Stoenescu în 1985 (5). Pentru încadrarea lor în diverse grade de hipertensiune am folosit clasificarea americană a HTA la copii şi tineri, din 1987 (tabel I) (6).

În cazul hipertensiunii semnificative şi severe s-a recomandat tratament medicamentos. Prin evaluare periodică, la aproximativ 6 luni (dar mai des în cazul apariţiei unor simptome supărătoare pentru pacient sau în cazul instituirii tratamentului antihipertensiv), s-a urmărit a se surprinde o eventuală agravare a hipertensiunii arteriale odata cu vârsta, răspunsul la tratamentul antihipertensiv şi evoluţia valorilor tensionale postoperator. Dispensarizarea acestor pacienţi s-a întins pe o perioadă variind între 3 şi 15 ani. Protocolul de investigaţii folosit iniţial ne-a permis precizarea diagnosticului de coarctaţie de aortă şi eliminarea altor cauze de hipertensiune arterială.

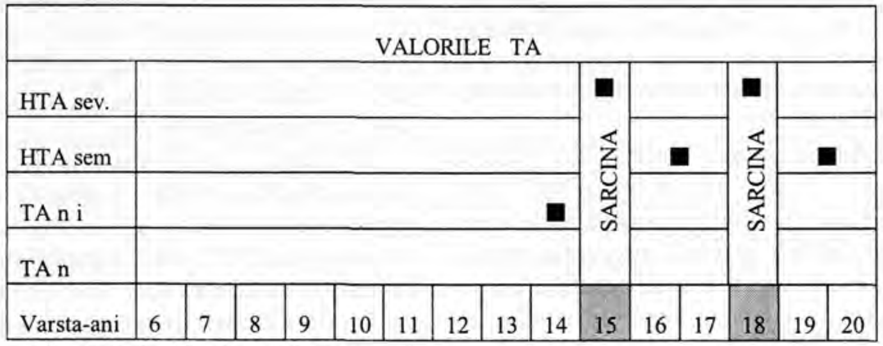


Fig. 1. L.A. 20 ani-CoAO neoperată. Evoluţia TA în cursul a două sarcini

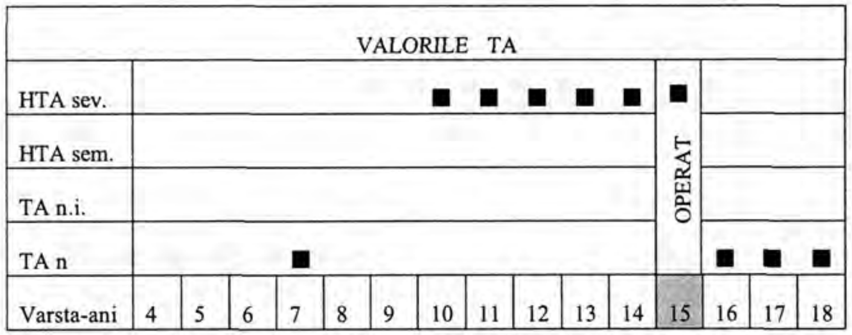


Fig. 2. T.M. (16 ani) CoAo - Evoluţia tensiunii arteriale pre- şi postoperator

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Toţi copiii neoperaţi şi cei operaţi, anterior intervenţiei chirurgicale, au avut valori tensionale deasupra normalului (> percentila 90) pentru vârstă şi talie. Valorile tensionale înregistrate în cursul evoluţiei bolnavilor au prezentat o foarte largă paletă de distribuţie a gravităţii HTA, pacienţii menţinându-se în general în acelaşi culoar de gravitate al HTA :

HTA normal înaltă (ni) = 6 cazuri
HTA semnificativă (sem) = 8 cazuri
HTA severă (sev) = 12 cazuri

La unii bolnavi (4 cazuri), evoluţia hipertensiunii a fost variabilă, trecând dintr-un culoar de gravitate în altul. La unul dintre copii, gravitatea hipertensiunii a oscilat între „normal înaltă” şi semnificativă, iar la 3 copii, între semnificativă şi severă. O evoluţie particulară s-a constatat în cazul unei fete la care o primă sarcină a transformat o HTA „normal inaltă” în HTA severă, iar o a doua sarcină, o HTA semnificativă în HTA severă, necesitând măsuri speciale de îngrijire (fig.1) (7,8).

În restul de 22 de cazuri, bolnavii s-au menţinut în acelaşi culoar de gravitate al HTA pe toată perioada urmăririi.

O parte din copiii cu valori tensionale semnificative sau severe au prezentat cefalee, epistaxis, oboseală, scăderea randamentului şcolar. În 4 cazuri (15,3%), apariţia unei insuficienţe cardiace la vârsta de sugar a fost elementul esenţial care a condus la precizarea diagnosticului. Menţionăm că la vârstă mai mare nu s-a înregistrat nici un caz de decompensare cardiacă imputabilă hipertensiunii arteriale. Cazurile cu HTA semnificativă şi severă au primit tratament antihipertensiv (cu β–blocante, vasodilatatoare, blocanţi de canale de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie, diuretice),

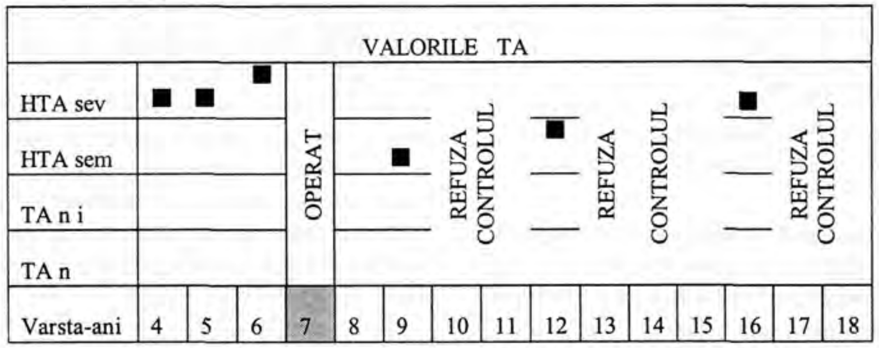


Fig. 3. N.C.(20 ani) CoAo operată (şi stenoză de arteră renală?).
Evoluţia TA în perioada copilăriei (1- 18ani)

	VALORILE TA														
HTA srv	■			■	■	■	■	■							
HTA sem								OPERATA							
TA ni			■												■
TA n		■							■	■	■	■	■	■	
Varsta-ani	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17

Fig. 4. P.M. (17 ani) CoAo operată. Evoluţia tensiunii arteriale

TA	Varsta -ani-	Oscilometrie
	1	
130/70	2	
120/80	3	(Pf-) 8 8 1,5 1,5
90/50	4	(Pf+) 10 10 9 9
110/70	5	(Pf±) 12 12 4 4
120/70	6	
120/70	7	
130/60	8	
155/80	9	(Pf-) 14 14 0,5 0,5
120/80	10 op.	
120/80	11	
	12	
	13	
120/60	14	
117/66	15	
	16	
130/70	17	

Fig. 5. P.M-Evoluţia TA în paralel cu rezultatele oscilometriei. op=operată

fiind periodic controlaţi pentru evaluarea eficacităţii tratamentului şi eventuala completare sau schimbare a acestuia. Sub tratament antihipertensiv, odată cu scăderea valorilor tensionale, simptomele s-au atenuat sau au dispărut, starea de confort a bolnavilor s-a ameliorat, a crescut randamentul şcolar şi nu s-au înregistrat accidente vasculare.

Au fost operaţi doar 12 copii (46,15%), numărul acestora fiind mai mare în ultimii ani. Odată cu diagnosticarea mai precoce a unora din cazuri şi cu ameliorarea posibilităţilor de corecţie, asistăm la repararea la vârste din ce in ce mai mici a acestei anomalii: la 2 luni (Spania-2002) şi la 3 luni (România-2001), dar majoritatea copiilor au fost operaţi între 7 şi 15 ani.

Postoperator, valorile presiunii arteriale s-au normalizat în 9 cazuri (75%). (ex. TM, fig.2), în rest înregistrându-se următoarea evoluţie:

HTA „normal înaltă"(n i) = 1 caz
HTA semnificativă (sem) = 1 caz
HTA severă (sev) = 1 caz

În 2 cazuri (16,6%) valorile tensionale, deşi s-au menţinut la valori mai mari decât cele normale pentru vârstă şi talie, acestea s-au încadrat într-un culoar de gravitate mai mic: un caz trece la valori „normal înalte", iar altul la valori pentru HTA semnificativă. Într-un alt caz, deşi imediat postoperator au înregistrat o scădere importantă, valorile tensionale au reintrat în acelaşi culoar de gravitate dupa numai un an de la operaţie, revenind la gravitatea anterioară dupa mai mulţi ani (cazul NC, fig.3).

În acest din urmă caz (NC), cu valori tensionale extrem de mari (TA=23/12 la vârsta de 4 ani), TA scade la 12/6 postoperator (operat la vârsta de 7 ani), pentru a reveni la 22/9 la 15 ani. S-a ridicat ipoteza unei stenoze renale asociate (9), dar pacientul şi familia (dezorganizată şi cu tulburări psihice) au refuzat categoric orice investigaţie în acest sens.

O evoluţie particulară a prezentat şi pacienta PM (fig. 4), diagnosticată cu CoAo la vârsta de 2 ani. Aceasta a prezentat HTA severă pentru vârstă şi sex. Fără a avea o explicaţie, la vârsta de 4 ani, s-a produs o ameliorare a bolii de bază şi implicit a hipertensiunii arteriale. Astfel, pentru aproximativ un an de zile, pulsul femural a devenit slab palpabil, oscilometria la membrele inferioare suferă o considerabilă ameliorare şi tensiunea arterială se normalizează. În timp, pulsul femural redevine absent, indicele oscilometric al membrelor inferioare se reduce treptat ajungând la valori mai mici decât cele iniţiale, iar hipertensiunea arterială suferă o agravare progresivă, ajungând din nou în culoarul HTA severe (fig. 4,5).

A fost operată la vârsta de 10 ani, postoperator valorile tensionale fiind normale pe parcursul unei perioade de urmărire de 7 ani (acum pacienta având vârsta de 17,5 ani). Menţionăm ca la ultimul control, valorile tensionale au fost „normal înalte", acest lucru impunând o urmarire şi la vârstă adultă. În cazul în care aceste valori se vor menţine sau se vor inrăutăţi, procentul celor care rămân în categoria hipertensivilor şi după corecţia chirurgicală a coarctaţiei de aortă, în cazurile noastre, se ridică la 33,3%, fiind foarte asemănător cu cel relatat de numeroşi cercetători care estimează ca 1/3 din cei operaţi rămân hipertensivi (10,11,12). Cercetători italieni au găsit un procent de doar 15% hipertensivi postoperator, dar pe acelaşi lot de bolnavi, după monitorizarea TA, procentul a crescut la 38%(13). Se pare că diagnosticarea şi repararea precoce a coarctaţiei este importantă în reducerea persistenţei hipertensiunii postoperator şi ameliorarea supravieţuirii pe termen lung (14).

CONCLUZII

1. In coarctaţia de aortă, presiunea arterială, totdeauna crescută comparativ cu valorile medii pentru vârstă şi talie, a prezentat o foarte largă paletă de distribuţie a gravităţii, de la „normal inaltă" la severă.

2. Evoluţia unei sarcini a transformat o HTA „normal inaltă" în HTA severă la o pacientă cu COAo neoperată.

3. Deşi în toate cazurile s-a inregistrat o scădere a valorilor tensionale după tratamentul chirurgical al CoAo, în 25% din cazurile noastre presiunea arterială a rămas deasupra valorilor normale pentru vârstă şi talie.

4. Tratamentul chirurgical, deşi diminuă, nu rezolvă în totalitate problema HTA din CoAo, fiind necesară continuarea supravegherii medicale atât postoperator în copilarie, cât şi la vârstă adultă.

5. Persistenţa unei hipertensiuni severe după intervenţia chirurgicală semnifică asocierea unei alte cauze generatoare de HTA secundară încă nediagnosticată.

BIBLIOGRAFIE

1. Engvall J, Nystrom F. Daytime ambulatory blood pressure correlates strongly with the echocardiographic diameter of aortic coarctation. *Scand Cardiovasc J* 2001 ; 35 (5) : 335-339.
2. Bernstein D. Systemic Hypertension, in : *Nelson-Textbook of Pediatrics*, 16th edition, Philadelphia : WB Saunders Comp, 2000, 1450-1455
3. Bhat M, Neelakandhan KS, Unnikrishnan M, Rathore RS, Mohan Singh MP, Lone GN. Fate of hypertension after repair of coarctation of the aorta in adults. *Br J Surg* 2001 ; 88 (4) : 536-538.

4. Rahiala E, Tikanoja T, Suspicion of aortic coarctation in an outpatient clinic: how should blood pressure measurements be performed? *Clinical Physiol* 2001; 21 (1): 100-104.
5. Stoenescu M, *Ghid de date pediatrice*, Bucureşti: Ed. Medicală, 1985, 146-149.
6. *** Task Force on Blood Pressure Controle in Children. Report of the second task force on blood pressure in children - 1987, *Pediatrics* 1987; 79: 81.
7. Beauchesne LM, Connolly HM, Ammash NM, Warnes CA, Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy, *J Am College Cardiol* 2001; 38 (6): 1728-1733.
8. Dessole S, D'Antona D, Ambrosini G, Fadda MC, Capobianco G, Pregnancy and delivery in young women affected by isthmic coarctation of the aorta, *Arch Gynecol & Obstet* 2000; 263 (3): 145-147.
9. Stein MW, Koenigsberg M, Grigoropoulos J, Cohen BC, Issenberg H, Aortic coarctation diagnosed in a hypertensive child undergoing Doppler sonography for suspected renal artery stenosis, *Ped Radiol* 2002; 32 (5): 384-386.
10. Hauser M, Kuchn A, Wilson N, Abnormal responses for blood pressure in children and adults with surgically corrected aortic coarctation, *Cardiol Young* 2000; 10 (4): 353-357.
11. Bald M, Neudorf V, Arterial hypertension in children and adolescents after surgical repair of aortic coarctation defined by ambulatory blood pressure monitoring, *Blood Press Monitor* 2000; 5 (3): 163-167.
12. Eroglu A, Oztunc E F, Ambulatory blood pressure monitoring after successful repair of coarctation of the aorta at mid-term follow-up, *Japan Heart J* 2000; 41 (1): 49-58.
13. Giordano U, Matteucci MC, Calzolani A, Turchetta A, Rizzoni G, Alpert BS, Ambulatory blood pressure monitoring in children with aortic coarctation and kidney transplantation, *J Ped* 2000; 136 (4): 520-523.
14. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH, Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair, *Am J Cardiol* 2002; 89 (5): 541-547.

NOUTĂŢI

EFECTUL PROTECTOR PENTRU FIRUL DE PĂR AL ULEIULUI DE COCOS, FLOAREA SOARELUI ŞI AL ULEIULUI MINERAL

Un studiu realizat în India la Marico Industries Ltd. a pus în evidenţă influenţa pe care o exercită uleiurile asupra firului de păr. În acest studiu comparativ s-au folosit uleiul mineral, uleiul de floarea soarelui şi uleiul de cocos. Rezultatele studiului au demonstrat impactul puternic pe care îl are asupra firului de păr uleiul de cocos în comparaţie cu uleiul mineral sau cel de floarea soarelui. Astfel, doar uleiul de cocos prezintă efecte benefice atât pentru firul de păr deteriorat cât şi pentru cel nedeteriorat, fiind singurul ulei care împiedică pierderea proteinelor din firul de păr. Uleiul de floarea soarelui şi cel mineral nu prezintă efecte atât de benefice, neputând să împiedice pierderea proteinelor. Această diferenţă în comportarea uleiurilor se datorează compoziţiei diferite a acestora. Uleiul de cocos fiind o trigliceridă a acidului lauric (acid gras) are o afinitate mare pentru proteinele din firul de păr şi datorită masei moleculare mici şi catenei liniare este capabil să penetreze firul de păr, împiedicând astfel pierderea de proteine. Uleiul mineral, având o structură hidrocarbonată, nu are afinitate pentru proteine şi de aceea utilizarea sa nu are efecte benefice. Uleiul de floarea soarelui, deşi este o trigliceridă a acidului linoleic, datorită structurii spaţiale voluminoase şi prezenţei dublelor legături nu penetrează firul de păr şi deci nu manifestă efect protector pentru acesta. Studiul a demonstrat că doar uleiul de cocos previne deteriorarea firului de păr, efectul manifestându-se pe toate tipurile de păr (Rele AS, Mohile RB. Effect of mineral oil, sunflower oil, and coconut oil on prevention of hair damage. *J Cosmet Sci* 2003; 54 (2): 175-192).

Cătălina Stan

ASPECTE ALE LEZIUNILOR VALVULARE DEGENERATIVE MITRALE ÎNTÂLNITE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, R. Artenie, Paloma Manea,
C. Rezuş, Alina Burdujan, A. Hrustovici, A. Cosovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Medicală Cardiologică „Ion Enescu”

SOME ASPECTS REGARDING THE DEGENERATIVE MITRAL VALVULAR LESIONS ENCOUNTERED IN THE MEDICAL PRACTICE (Abstract): In the last years, the degenerative valvular heart diseases have the tendency to equalise in frequency the rheumatismal valvular diseases. The maximum attention has been paid on the degenerative aortic stenosis as being a lesion with maximum frequency and a severe evolution. This study, given on the 18391 admissions in the period 1997-2001, is a retrospective analyse and it is concerned with the degenerative mitral valvular lesions. Of the 223 patients with degenerative valvular heart lesions, 139 patients (62,3%) had degenerative aortic stenosis and 96 patients (38,5%) were diagnosed with degenerative mitral valvular lesions from which 30 patients have had no association with aortic valvular lesions while 66 patients have had such an association. The pointed out types of mitral lesions were: the mitral insufficiency in 59 patients, the mitral annular calcification without hemodynamic disease in 19 patients, the mitral stenosis in 9 patients and the mitral disease in 9 patients, too. The women was affected nearly 1,7 times more frequent than the men, with a maximum average age greater with four years for women but with a low minimal average age at 60 years for women and 52 years for men. The detailed analyse of this 96 cases had shown the presence of a cholesterol value over 200 mg/dl in 50 patients (52%), the diabet mellitus of type II in 12 patients (12,5%), an association with HTA in 42 patients (43,7%), the cardiac insufficiency in 68 patients (70,8%), a permanent atrial fibrillation in 24 patients (25%), the chronical myocardic infact in 19 patients (19,7%) and disorders in the transmission of stimuli in 8 patients (8,3%). The degenerative mitral valvular lesions had occurred more and more frequently realizing more complex features under the mitral insufficiency predominance. Its frequent association with the degenerative valvular lesions determines the evolutive and terapeutic particularities that are dominated by the high gravity prognostic. **Key words**: DEGENERATION OF THE MITRAL VALVES, PRACTICAL MEDICAL ANALYSIS

Leziunile valvulare cardiace degenerative tind să egaleze ca frecvenţă leziunile valvulare reumatismale în patologia cardiacă întâlnită în practica ultimilor ani. Cea mai mare atenţie a fost acordată leziunilor degenerative valvulare aortice care sunt cele mai frecvente şi pun probleme terapeutice deosebite, astfel că leziunile degenerative ale valvei mitrale au rămas mult mai puţin analizate. Actualul studiu se adresează aspectelor întâlnite în practica medicală, prezenţei factorilor de risc posibili şi complicaţiilor asociate valvulopatiilor degenerative mitrale.

MATERIAL ŞI METODĂ

Datele studiului au fost obţinute prin analiza retrospectivă a 18391 internări, care au avut loc în Clinica a III-a Medicală în perioada 1997-2001. Din totalul acestor pacienţi, 1129 pacienţi prezentau leziuni valvulare cardiace grupate pe etiologie reumatismală la 608 cazuri, 53,8%, etiologie valvulară degenerativă la 223 cazuri, 19,7%, etiologie valvulară congenitală, la 7 cazuri, 0,6% şi etiologii diverse la 291 cazuri, 25,7%. Elementele esenţiale de diagnostic şi analiză ale leziunilor valvulare cardiace degenerative au fost obţinute prin ecocardiografia transtoracică completată cu studiul Doppler, la acestea adăugându-se toate metodele convenţionale de investigaţie.

REZULTATE

La cei 223 pacienţi cu leziuni valvulare cardiace degenerative au fost găsite în primul rând leziuni valvulare aortice, prezente la 193 cazuri din care stenoza aortică calcifiantă a fost semnalată la 139 pacienţi, reprezentând 62,3%. Leziunile degenerative ale inelului şi valvelor mitrale au fost găsite la 96 pacienţi, reprezentând 38,5%, aceste leziuni realizând aspecte complexe în funcţie de structura mitrală dominant afectată, în funcţie de rezultatul hemodinamic al modificării anatomice şi în funcţie de relaţia cu modificările degenerative valvulare aortice. Tabelul I ilustrează tipurile de leziune degenerativă a aparatului valvular mitral, relaţia cu leziunile valvulare degenerative aortice şi distribuţia în funcţie de sexul şi vârsta pacienţilor.

TABELUL I

Tipurile de leziune degenerativă a aparatului valvular mitral, relaţia cu leziunile valvulare degenerative aortice şi distribuţia în funcţie de sexul şi vârsta pacienţilor

Tipul leziunii	Nr. cazuri şi % din cele 223 cazuri	Sex pacienţi	Limite de vârstă	Vârsta medie
Calcificări inel mi-tral fără afectare hemodinamică de tip mitral, asociate cu leziuni valvulare aortice	19 cazuri 8,4%	Femei : 10 cazuri Bărbaţi : 9 cazuri	Femei : 62-82 ani Bărbaţi : 64-81 ani	Femei : 74,1 ani Bărbaţi : 71,8 ani
Insuficienţă mitrală fără leziuni valvulare aortice asociate	18 cazuri 8,4%	Femei : 7 cazuri Bărbaţi : 11 cazuri	Femei : 60-87 ani Bărbaţi : 62-82 ani	Femei : 75,3 ani Bărbaţi : 72 ani
Insuficienţă mitrală cu leziuni valvulare aortice asociate	41 cazuri 18,4%	Femei : 28 cazuri Bărbaţi : 13 cazuri	Femei : 63-91 ani Bărbaţi : 52-92 ani	Femei : 75,4 ani Bărbaţi : 70,9 ani
Stenoza mitrală fără leziuni valvulare aortice asociate	7 cazuri 3,1%	Femei : 6 cazuri Bărbaţi : 1 caz	Femei : 62-70 ani Bărbaţi : 59 ani	Femei : 64,5 ani Bărbaţi : -
Stenoza mitrală cu leziuni valvulare aortice asociate	2 cazuri 0,88%	Femei : 2 cazuri Bărbaţi : -	Femei : 72 şi 77 ani Bărbaţi : -	Femei : 74,5 ani Bărbaţi : -
Boala mitrală fără leziuni valvulare aortice asociate	5 cazuri 2,24%	Femei : 4 cazuri Bărbaţi : 1 caz	Femei : 60-70 ani Bărbaţi : 68 ani	Femei : 66 ani Bărbaţi : -
Boala mitrală cu leziuni valvulare aortice asociate	4 cazuri 1,78%	Femei : 3 cazuri Bărbaţi : 1 caz	Femei : 76-78 ani Bărbaţi : 75 ani	Femei : 77 ani Bărbaţi : -

TABELUL II

Factori de risc ai aterosclerozei prezenţi la pacienţii cu leziuni degenerative mitrale, asociate sau nu cu leziuni degenerative valvulare aortice

Tip leziune valvulară mitrală	Factori de risc ai aterosclerozei			
	HTA	DZ tip 2	Colesterol >2g‰	Trigliceride >150mg/dl
Calcifieri ale inelului mitral cu leziuni valvulare aortice asociate : 19 cazuri	11 cazuri	1 caz	11 cazuri	—
Insuficienţa mitrală degenerativă : 59 cazuri	21 cazuri	10 cazuri	28 cazuri	—
Stenoza mitrală degenerativă : 9 cazuri	4 cazuri	—	5 cazuri	—
Boala mitrală degenerativă : 9 cazuri	6 cazuri	1 caz	6 cazuri	—
Total cazuri : 96	42 cazuri 43,7%	12 cazuri 12,5%	50 cazuri 52%	—

TABELUL III

Complicaţii cardiace prezente la pacienţii cu leziuni degenerative mitrale asociate sau nu cu leziuni degenerative valvulare aortice

Tip leziune valvulară mitrală	Complicaţii semnalate						
	Insuficienţă cardiacă (stângă sau globală) clasa II-IV NYHA	Fibrilaţia atrială permanentă	Fibrilaţie, Flutter atrial paroxistic	Infarct miocardic acut	Angină pectorală	Infarct miocardic cronic	Tulburări de conducere
Calcifieri ale inelului mitral cu leziuni valvulare aortice asociate : 19 cazuri	13 cazuri	1 caz	1 caz	—	—	4 cazuri	1 caz (BRD)
Insuficienţa mitrală degenerativă : 59 cazuri	39 cazuri	13 cazuri	4 cazuri	—	2 cazuri	13 cazuri	7 cazuri BRD : 1 caz BRS : 4 cazuri BAV$_I$: 2 cazuri
Stenoza mitrală degenerativă : 9 cazuri	8 cazuri	6 cazuri	—	—	—	—	—
Boala mitrală degenerativă : 9 cazuri	8 cazuri	4 cazuri	—	—	1 caz	2 cazuri	—
Total cazuri : 96	68 cazuri 70,8%	24 cazuri 25%	5 cazuri 5,2%	—	3 cazuri 3,1%	19 cazuri 19,7%	8 cazuri 8,3%

Legendă : BRD = bloc ramură dreaptă ; BRS = bloc ramură stângă ; BAV = bloc atrio-ventricular

La pacienţii studiaţi au fost selectaţi factorii de risc consideraţi semnificativi pentru ateroscleroză, în măsura în care au fost semnalaţi şi s-au analizat modificările funcţionale cardiace şi complicaţiile cardiace menţionate la fiecare pacient. Aceste date sunt concentrate în Tabelele II şi III.

DISCUŢII

Analiza datelor obţinute arată că leziunile valvulare mitrale degenerative au fost prezente la 60 femei şi la 36 bărbaţi din cele 96 cazuri întâlnite, realizând un raport de 1,7/1. Diferenţa între cele două sexe apare şi în privinţa vârstei de exprimare a leziunilor mitrale, vârsta medie la femei fiind cu cel puţin 3 ani mai mare decât la bărbaţi. De asemenea, se observă că vârsta minimă de exprimare a leziunilor valvulare degenerative coboară la bărbaţi la 52 ani (insuficienţa mitrală cu leziuni valvulare aortice asociate) în timp ce la femei nu coboară sub 60 ani. Şi în ceea ce priveşte tipul anatomic al leziunii mitrale degenerative se constată diferenţe astfel că stenoza mitrală şi boala mitrală sunt mai frecvente la femei şi rare la bărbaţi, dar în ansamblu sunt leziunile cele mai rar întâlnite, iar insuficienţa mitrală asociată sau nu cu leziuni valvulare aortice, reprezintă cel mai frecvent aspect, urmată de calcificările inelului mitral. Factorii de risc convenţionali ai aterosclerozei analizaţi în literatura de specialitate în relaţie cu leziunile valvulare cardiace degenerative nu au fost consideraţi ca fiind predictori ai prezenţei sau ai severităţii acestor leziuni (4,8); dar vârsta pacienţilor şi nivelul LDL-colesterolului au fost corelate cu severitatea leziunilor degenerative la nivel aortic (4,6,8) fără a se face menţiuni asupra aparatului valvular mitral. La pacienţii studiaţi se remarcă prezenţa colesterolului peste 200mg/dl la 50 de cazuri din cele 96 prezentate (52%), ceea ce pune în discuţie intervenţia acestui factor de posibilă implicare în realizarea leziunilor mitrale. Relaţia cu hipertensiunea arterială, întâlnită la 42 pacienţi din cei 96 (43,7%) este de asemenea de menţionat. În literatură se remarcă asocierea frecventă a stenozei aortice degenerative cu hipertensiunea arterială, dar fără a se face referiri asupra semnificaţiei acestei asociaţii şi fără a se menţiona asociaţia cu leziunile mitrale (4,5). La fel de contradictorii sunt şi discuţiile privind rolul diabetului zaharat (4,8), deşi în studiul prezent, procentul pacienţilor diabetici ar putea fi corelat şi cu vârsta avansată a acestora. Multe discuţii contradictorii asupra factorilor de risc ai aterosclerozei şi relaţia lor cu leziunile valvulare cardiace degenerative sunt determinate de vârsta avansată a pacienţilor, vârstă la care ateroscleroza este prezentă şi determină complicaţii cardiovasculare greu de disociat de complicaţiile leziunilor degenerative. La pacienţii studiaţi, procentul semnificativ de fibrilaţii atriale cronice ar putea fi atribuit leziunilor valvulare degenerative mitrale (7), dar nu poate fi exclusă şi componenta ischemică coronariană atestată de sechele de infarct miocardic şi angina pectorală. Tulburările de conducere ar putea fi discutate atât în relaţie cu leziunile degenerative ale structurilor inelelor aortice şi mitrale, deşi nu sunt studii în acest sens, cât şi în legătură cu boala ischemică coronariană. Insuficienţa cardiacă întâlnită la 70,8% din pacienţii studiaţi este importantă sub multe aspecte. Ca posibil rezultat atât al hemodinamicii perturbate prin leziunile degenerative valvulare mitrale şi/sau aortice cât şi al leziunilor ischemice coronariene, în condiţiile apariţiei la pacienţi cu leziuni valvulare cardiace degenerative pune probleme importante prognostice şi terapeutice (mai ales chirurgicale). În literatură se semnalează evoluţia nefavorabilă, cu rata mare a deceselor pe termen scurt, la pacienţii cu leziuni degenerative asociate, mitrale şi aortice (3,7) şi prezenţa la aceşti pacienţi a leziunilor coronariene aterosclerotice şi a aterosclerozei aortice cu frecvenţă mai mare şi prognostic de gravitate (1,6,7). Leziunile degenerative ale aparatului valvular mitral sunt considerate ca având risc scăzut de localizare bacteriană (8), dar pot fi sediul unor endocardite infecţioase de mare gravitate (2).

Studiul retrospectiv, fără beneficiul observaţiilor rezultate din supravegherea în timp a pacienţilor, nu permite aprecieri evolutive, deşi medicii practicieni recunosc severitatea acestor cazuri.

CONCLUZII

Leziunile degenerative valvulare mitrale sunt prezente într-o proporţie semnificativă astfel încât să justifice efortul de cercetare distribuit preferenţial leziunilor valvulare degenerative aortice. Asocierea leziunilor valvulare mitrale şi aortice în procesul de degenerescenţă imprimă o gravitate particulară cazurilor şi problemele corecţiei chirurgicale devin particulare. Vârsta avansată, în general, a pacienţilor cu leziuni valvulare mitrale degenerative pune problema asocierii cu boala ischemică coronariană şi cu leziuni organice la alte nivele, în aceeaşi măsură în care această problemă este discutată actual pentru stenoza aortică degenerativă. Prezenţa la aceşti pacienţi a hipertensiunii arteriale (ca patologie precedentă sau ulterioară leziunii valvulare mitrale), prezenţa hipercolesterolemiei şi a diabetului zaharat lasă loc pentru discuţii mai ales privind implicarea în evoluţia extensivă a procesului degenerativ.

BIBLIOGRAFIE

1. Abaci A, Oguzhan A, Ozdogru I et al. Association of coronary artery disease with aortic valve calcification and calcified plaque in the thoracic aorta. *Eur Heart J* 2002 ; 23, 4 : 597.
2. Eicher JC, Denadai L, Soto FX et al. The calcified mitral ring : a potential site for a severe type of bacterial endocarditis. *Eur Heart J* 2002 ; 23, 4 : 737.
3. Kamansky C, Piknova E, Polak E, Ondrus E, Sidlo R. Cardiac calcification as independent predictor of increased mortality in patients with congestive heart failure : 29 month follow-up. *Eur Heart J* 2002 ; 23, 4 : 136.
4. Leggett M, Otto MC. Aortic valve disease. *Curr Op Cardiol* 1996 ; 11 : 120.
5. Pate GE, Mulligan A. Association between hypertension and aortic stenosis. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 309.
6. Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Giesler T, Daniel WG, Achenbach S. Influence of LDL cholesterol level on the progression of aortic valve calcification quantified by electron beam tomography. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 569.
7. Robles P, Jimenez JJ, Espana E et al. Differences in aortic stenosis associated with the presence or absence of mitral annular calcification. *Eur Heart J* 2000 ; 21 : 302.
8. Rose AG. Etiology of valvular heart disease. *Curr Op Cardiol* 1996 ; 11 : 98.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

URETEROLITOTOMIA VERSUS URETEROSCOPIA RETROGRADĂ PENTRU CALCUL URETERAL LOMBAR O ANALIZĂ A COSTURILOR

C. Pricop[1], C. Novac[1], V. Gheorghiu[1], Irina Negru[1]
R. Ştefănescu[2], D. Negru[3], Adriana Pricop[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Urologie
3 Disciplina de Radiologie si Imagistică Medicală
2 Spitalul Clinic "C.I.Parhon" Iaşi
4 Spitalul Clinic Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi

URETEROLITHOTOMY VERSUS RETROGRADE URETEROSCOPY FOR LUMBAR URETERAL STONE. A COST ANALYSIS (Abstract): Ureterolithotomy is considered to be the last option for treating a lumbar ureteric stone The authors reviewed two cases with lumbar ureteric stones treated in january 2003, one by ureterolithotomy and one by retrograde ureteroscopy regarding the costs for hospitalisation, investigations and medication. Among the certain clinical advantages for the patients, including a smaller rate of complications, ureteroscopy is considerably cheaper than open surgery. We consider that these costs criteria should be taken into consideration when the necessary equippament for-urological departments are set. **Key words**: URETEROLITHOTOMY, RETROGRADE URETEROSCOPY, COST ANALISYS

Litiaza este patologia urologică care a beneficiat din plin de noile tehnologii medicale (litotriţia extracorporeală, ureteroscopie). Aceste procedee au ajuns astăzi să fie în topul preferinţelor pacienţilor, prezentând certe avantaje. Tratamentul chirurgical clasic, care a împlinit 125 de ani de când este utilizat în practica medicală, a rămas în rezervă, doar pentru cazurile la care litotriţia extracorporeală sau ureteroscopia retrogradă nu oferă o rezolvare rapidă sau nu sunt indicate.

MATERIAL ŞI METODĂ

Ne-am propus să comparăm costurile ce le implică aceste două intervenţii pentru a avea o imgine mai clară atât noi urologii, cât şi cei care aprobă strategiile pentru dotarea serviciilor medicale. Pentru aceasta am luat 2 cazuri care au fost internate în aceeaşi perioadă (ianuarie 2003) în Clinica de Urologie şi Transplant Renal din Iaşi. Pornind de la cheltuielile făcute, am încercat să ne imaginăm, din punct de vedere financiar, varianta optimă în care pacienţii ar fi fost diagnosticaţi complet ambulator şi s-ar fi internat în clinică, conform unei programări, în preziua intervenţiei.

Trebuie să menţionăm că aceste costuri nu includ valoarea manoperei făcute de urolog, anestezist, radiolog, asistentele din blocul operator şi asistentele din Serviciul ATI sau Clinica Urologică.

Pacientul R.E., de 53 ani, din mediul rural, din judeţul Neamţ, vechi eliminator de calculi (încă din 1974!) a fost dirijat în clinica noastră în urgenţă pe 6.01.2003, pentru dureri colicative lombare drepte, greţuri, vărsături şi hematurie macroscopică (intermitent). S-a instituit tratament cu Ketonal 1 fiolă la 12 ore i.m., No-Spa 1 fiolă la 8 ore i.m., şi, deoarece durerile erau subintrante, s-a adăugat şi Tramadol 1 fiolă la 12 ore, i.m., costul medicaţiei pe zi fiind de 84.564 lei. După primele 24 de ore simptomatologia s-a ameliorat parţial, mai ales în cursul zilei, dar pacientul solicită administrarea de calmante în cea de a doua jumătate a nopţii. Între timp s-au efectuat analizele uzuale în astfel de cazuri: uree, creatinină serică, glicemie, hemoleucogramă, sumar de urină, urocultură, testele de coagulare, investigaţii preoperatorii care au totalizat 320.885 lei. Examenul echografic relevă: un rinichi drept de 135/68mm, ureterohidronefroză gr. II, cu indice parenchimatos variabil (12-14mm), ureterul lombar vizibil dilatat; rinichiul stâng şi vezica urinară de aspect normal. Efectuarea urografiei intravenoase a fost temporizată datorită persistenţei durerilor colicative, până în a patra zi de internare, ocazie cu care s-a stabilit diagnosticul: 2 calculi ureterali lombari, voluminoşi, cu diametrul de 1,5 cm şi respectiv 1,2 cm, situaţi unul după altul, pe ureterul lombar drept, sub joncţiunea pielo-ureterală dreaptă. Având în vedere aspectul urografic şi dimensiunile calculilor s-a decis că soluţia terapeutică aplicabilă acestei situaţii era ureterolitotomia (neavînd în dotare un ureteroscop semirigid de 43 cm, cu care să putem ajunge la calcul), intervenţie ce a fost programată în prima zi a săptămânii următoare, exact la o săptămână de la internarea pacientului. Deoarece şi după urografie pacientul a acuzat dureri, e drept, de mai mică intensitate, a fost necesară administrarea de calmante ceea ce a făcut ca totalul medicaţiei preoperatorii să fie de 486.988 lei.

Iată situaţia cheltuielilor preoperatorii, care au totalizat 7.583.967 lei:

Spitalizare 7 zile X 903.973 = 6.327.811 lei
Medicaţie = 486.988 lei
Investigaţii de laborator = 320.885
Renala simplă + urografia + echografia = 448.283 lei

S-a intervenit chirurgical, sub anestezie generală, şi s-a practicat ureterolitotomie clasică, fiecare calcul fiind extras prin incizie separată, iar ulterior a fost introdusă o sondă JJ. Costurile medicamentelor şi materilelor folosite intraoperator se ridică la suma de 4.587.398 lei.

După intervenţie, care a decurs fără incidente, pacientul a fost transferat în sectorul postoperator al Secţiei de ATI a spitalului. S-a instituit tratament cu antibiotice în dublă asociere, antalgice, perfuzii i.v. cu ser fiziologic şi glucozat, medicaţie eucoagulantă, antiemetice (pentru primele 24 de ore). Evoluţia pacientului a fost în limitele normalului, stabil hemodinamic, cu diureză bună, pansamentul moderat infiltrat sero-hematic a permis scurtarea tubului de dren şi apoi extragerea lui în a cincea zi postoperator. Subfebrilitatea din seara intervenţiei s-a remis, curba febrilă fiind de aspect normal. A patra zi postoperator pacientul s-a reîntors în Clinica Urologică, totalul medicamentelor şi al materialelor sanitare folosite în perioada cât a fost la Secţia ATI fiind de 5.557.206 lei. Sonda Foley instalată la sfârşitul intervenţiei a fost suprimată a şaptea zi, pacientul continuând medicaţia antibiotică şi antalgică. Radiografia de control efectuată pentru verificarea poziţionării sondei ureterale a costat 65.000 lei. După suprimarea firelor de sutură în ziua a 8-a postoperator pacientul a fost externat asimptomatic, cu recomandarea de a reveni peste 6 săptămâni pentru suprimarea ambulatorie a sondei JJ. În cele 4 zile după revenirea din reanimare s-au cheltuit pe medicamente şi materilele sanitare necesare pansamentului suma de 1.668.292 lei.

Făcând bilanţul constatăm că pe spitalizare, investigaţii imagistice şi de laborator, medicaţie şi materiale sanitare s-a cheltuit pentru acest caz suma de 32.554.773 lei (986,5 USD).

Al doilea pacient, T.M., de 46 ani, din mediul rural, din Judeţul Iaşi, se internează în clinică pentru dureri colicative stângi ce au debutat în urmă cu 2 săptămâni, motiv pentru care a fost internat într-un spital orăşenesc, unde, din motive tehnice, nu s-au putut efectua investigaţiile radiologice.

La internare, pacientul relatează despre persistenţa durerilor lombare, motiv pentru care se administrează în prima zi 1 fiolă de Ketonal i.m. la 12 ore. Tot în prima zi, se recoltează analizele obişnuite înainte de intervenţie, la fel ca în cazul prezentat mai sus. Echografia şi urografia efectuate în a doua zi de internare precizează diagnosticul: calcul ureteral lombar inferior, cu diametrul de 1,3cm, intens radioopac, cu ureterohidronefroză grI-II, indice parenchimatos între 18 şi 20mm. Rinichiul controlateral cu morfologie şi funcţie normală. Ca şi în cazul precedent urocultura preoperatorie a fost negativă iar pacientul nu a prezentat alte suferinţe concomitente care să impună un tratament medicamentos. Pentru a preveni complicaţiile infecţioase s-au administrat, cu 12 ore înainte şi în dimineaţa intervenţiei câte 1g de Ceftriaxon şi 1 fiolă de Amikacină i.m., ceea ce făcut ca bilanţul cheltuielilor preoperatorii-total 4.928.492-să aibă următoarea configuraţie:

Spitalizarea 4 X 903.973 = 3.615.892 lei

Investigaţii de laborator = 320.885 lei

Investigaţii imagistice = 448.283lei

Medicamente = 543.432 lei

Ureteroscopia retrogradă, practicată sub rahianestezie, a avut ca particularitate duritatea calculului, care avea tendinţa de a migra retrograd. Fragmentele rezultate, de dimensiuni mai mari şi cu margini ascuţite au fost extrase cu oarecare dificultate. Ca şi în cazul precedent intervenţia s-a încheiat prin introducerea retrogradă a unei sonde ureterale autostatice tip JJ, motivată de leziunile ureterale inerente. Pentru primele 24 de ore pacientul a fost transferat la Secţia ATI pentru supraveghere. Evoluţia a fost simplă, pacientul fiind practic asimptomatic. Controlul radiologic efectuat în cea de a doua zi postoperator arăta absenţa fragmentelor de calcul pe ureter motiv pentru care s-a decis externarea. Bilanţul cheltuielilor postoperatorii include :

Cheltuieli legate de intervenţie = 328.798 lei

Medicaţia în Secţia ATI = 388.334 lei

Spitalizarea 2 X 903.973 = 1.807.946 lei

Radiografia de control = 65.000 lei

Costurile totale pentru acest caz s-au ridicat la 7.935.481 lei (240,5 USD).

Cele două cazuri prezentate pot fi considerate cazuri tipice, atât în ceea ce priveşte posibilităţile actuale de diagnostic, evoluţia simptomatologiei, cât şi diagnosticul şi conduita terapeutică. Pacienţii nu au avut patologie asociată iar evoluţia postoperatorie a fost simplă.

DISCUŢII

Am luat în discuţie aceste două cazuri datorită faptului că, în ciuda unor mici excepţii, există multe elemente de comparabilitate: vârsta, localizarea calculilor, răsunetul asupra rinichiului, evoluţia postoperatorie simplă, fără complicaţii, absenţa patologiei asociate, care să impună alte investigaţii şi/sau tratamente specifice (care să se reflecte în costul general al spitalizării). Din bilanţul costurilor am putut identifica grupe de cheltuieli comune: investigaţii de laborator preoperatorii, investigaţii imagistice (echografie + radiografie renală simplă + urografie + radiografie renală simplă de control), ziua de spitalizare (doar cheltuielile legate de cazare şi masă în spital)

Ce deosebeşte fundamental cele două cazuri este de numărul zilelor de spitalizare (diferenţa dintre cele două cazuri fiind de 10 zile!) şi cheltuielile pentru medicaţie şi materialele sanitare (ureterolitotomia a fost cu 5.909.636 mai "scumpă").

Ideal ar fi fost ca ambii pacienţi să fie investigaţi complet (biochimic şi imagistic) ambulator, să fie consultaţi de urolog şi anestezist în aceleaşi condiţii de ambulator şi apoi intervenţia să fie programată de comun acord, împreună cu pacientul şi în funcţie de programul sălii de operaţie. Tot ideal ar fi fost ca după suprimarea tubului de dren, pacienţii operaţi cu evoluţie simplă, să fie externaţi, iar pansamentele să fie efectuate de medicul de familie. Dacă cei doi pacienţi ar fi fost internaţi în preziua operaţiei, cu toate investigaţiile făcute, bilanţul cheltuielilor totale ar fi arătat astfel:

ureterolitotomia = 26.294.770 lei

ureteroscopia retrogradă = 2.143.000 lei ceea ce ar face, în acest caz, ureteroscopia retrogradă de 12 ori mai puţin costisitoare.

De altfel, faptul că ambii pacienţi erau din mediul rural, de la distanţe apreciabile şi la internare simptomele erau destul de intense a împiedicat atingerea acestui deziderat.

Am încercat să găsim în literatură referiri la costurile acestor două tipuri de intervenţii. Comparaţiile sunt irelevante, deoarece în costurile publicate de colegii urologi s-au inclus şi costurile legate de manoperele urologului, anestezistului, radiologului şi asistentelor. Dacă Liong (1), în 1989, constată că, în clinica sa din SUA, o ureterolitotomie pentru un calcul ureteral lombar costa 7500 USD, ureteroscopia retrogradă, tot pentru un calcul ureteral lombar, era evaluată la 9200 USD. Însă, din fericire,în ultimii ani, trusele de ureteroscopie s-au ieftinit, astfel încât, relativ recent (septembrie 2002) Jacobsen et al. (2), calculau o ureteroscopie retrogradă, care era finalizată prin inserţia sondei JJ, la 1627 USD.

Căutând pe internet informaţii legate de preţurile intervenţiilor urologice am găsit pagina de internet a clinicii Pirogov din St. Petersburg. În această clinică privată, din Rusia, ureterolitotomia era evaluată între 694 şi 955 USD (preţuri ce includ doar consultul urologului şi anestezistului, preoperator, EKG-ul, şi îngrijirea postoperatorie; spitalizarea, testele de laborator, anestezia propriu-zisă sunt decontate separat).

Revenind la condiţiile noastre, trebuie spus că tratamentul chirurgical clasic, aplicat pacientului nostru, a costat 986,5 USD, în condiţiile în care intervenţia ureteroscopică a fost de 4 ori mai ieftină, costând spitalul doar 240,5 USD.

Trebuie de asemenea spus că preţul unui ureteroscop nou, care oferă posibilitatea distrugerii calculilor aflaţi pe toată lungimea ureterului, este de 4.500 USD, echivalentul costurilor a câtorva ureterolitotomii.

În ultimele 12 luni, în clinica noastră au fost efectuate 8 ureterolitotomii pentru calculi ureterali voluminoşi, situaţi doar pe ureterul lombar. Aceşti 8 pacienţi au însumat 112 zile de spitalizare, cu o medie de 14 zile spitalizare, iar cheltuielile au totalizat 208.990.217 lei (echivalentul a 6330,3 USD). Adunînd costurile implicate de cele mai dificile (sub raportul localizării, volumului, complicaţiilor intra- şi post operatorii) 8 cazuri de ureteroscopie retrogradă din ultimele 12 luni am constatat că aceşti pacienţi au totalizat doar 79 zile de spitalizare, implicînd costuri ce s-au ridicat la 113.939.381 lei (3452,7 USD).

Un alt aspect, la fel de important, sau poate mai important, ca cel financiar este cel al riscurilor şi complicaţiilor. Se ştie că ureterolitotomia expune la complicaţii - a căror incidenţă şi gravitate le depăşeşte cu mult pe cele ale ureteroscopiei - complicaţii ce merg de la supuraţii parietale sau fistule urinare, la leziuni ischemice ale peretelui ureteral sau stenoze ureterale cicatriciale la

distanță, în timp. Chiar dacă intervenția a decurs fără nici o problemă, datorită secțiunii peretelui antero-lateral al abdomenului, reluarea activităților lucrative, mai ales pentru cei care fac efort fizic, va fi mult întârziată. De altfel și preferințele pacienților se îndreaptă tot spre procedeele endourologice care, mai puțin agresive dar aproape la fel de eficace, implică o spitalizare mai scurtă și o reinserție socială mai rapidă.

CONCLUZII

Ureterolitotomia rămâne ultima alternativă pentru pacienții cu calculi ureterali lombari voluminoși, bine impactați, duri, la care metodele moderne de tratament eșuează. Tratamentele moderne endourologice sunt de preferat nu numai prin prisma eficacității, dar și a costurilor cu mult mai mici și prin rata semnificativ mai mică a complicațiilor. În condițiile în care fiecare ban cheltuit în sănătate trebuie bine chibzuit, considerăm dotarea clinicilor urologice cu truse moderne de endourologie ca fiind o premiză esențială a unui act medical corect, modern, eficient și mai puțin costisitor.

BIBLIOGRAFIE

1. Liong ML, Clayman RV. Treatment options for proximal ureteral urolithiasis : Review and Recomandations. *J Urol* 1989 ; 141 : 504-509.
2. Jacobsen M, Darrem T, James D et al. Non - stented versus stented ureteroscopic lithotripsy : a cost - minimization analysis. *J Endourolog* 2002 ; 16 supl 1.

NOUTĂȚI

TRATAMENTUL CU NITROPRUSIAT DE SODIU LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ VENTRICULARĂ STÂNGĂ SEVERĂ ȘI STENOZĂ AORTICĂ STRÂNSĂ

Vasodilatatoarele venoase sunt contraindicate pacienților cu stenoză aortică strânsă deoarece contribuie la apariția hipotensiunii severe. Vasodilatatoare precum Nitroprusiatul pot contribui la cresterea performanțelor miocardice în condițiile existenței unei vasoconstricții periferice ce crește postsarcina. Un studiu prospectiv efectuat de Unitatea de Terapie Intensivă-Coronarieni a Universității din Cleveland a urmărit determinarea răspunsului la administrarea intravenoasă a Nitroprusiatului de sodiu (103 ± 67μg/min) la un grup de 25 pacienți cu insuficiență ventriculară atângă severă (fracție de ejecție < 0,35, index cardiac < 2,2l/min/m.) ți stenoză aortică strânsă (suprafața valvei aortice < 1cm.). Pacienții au fost monitorizați prin cateterism cardiac, TA, frecvență cardiacă, ECG înainte de inițierea terapiei și in timpul acesteia. După 24 ore de terapie s-a constatat creţterea indexului cardiac la 2,5 ± 0,55l/min/m., în condițiile în care efectele adverse ale medicamentului au fost neglijabile. Autorii apreciază că Nitroprusiatul conduce la creșterea rapidă și importantă a performanțelor miocardice la pacientul cu Insuficiență cardiacă congestivă indusă de disfuncția ventriculară stângă și stenoza aortică, putând fi utilizat de primă intenție până la inițierea terapiei per os sau a intervenției chirurgicale la acești pacienți critici (Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB et all. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Eng J Med* 2003 ; 348, 18 : 1756-1763).

Magda Buhuș

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași - 2003 - vol. 107, nr. 2

COMPLICATIONS FOLLOWING GASTRIC TUBE ESOPHAGOPLASTY IN CHILDREN

G.S. Aprodu[1], B. Savu[1], Simona Gavrilescu[1], C. Botez[1], F. Filip[1], V. Munteanu[2], Al. Vlad[3]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași
School of Medicine
1 Pediatric Surgery Department
"Sf. Maria" Children's Hospital
2 Intensive Care Unit
3 Radiology Department

COMPLICATIONS FOLLOWING GASTRIC TUBE ESOPHAGOPLASTY IN CHILDREN (Abstract) : Surgery in children with caustic esophageal burns, esophageal atresia or other esophageal disorders can be performed using gastric tube esophagoplasty. Between 1991 and 1999, a number of 41 such procedures have been performed in our department, using the original technique developed by Gavriliu. The results were assessed as good and very good in 83% of the cases, and fair or bad in the rest of 17%. We recorded 13 cases with significant complications, 4 of which ended with exitus. The paper present our experience in using gastric tube esophagoplasty and the management of the complications related to this procedure. **Key words** : CHILDREN, ESOPHAGOPLASTY, GASTRIC TUBE, COMPLICATIONS

Esophagoplasty is defined as the *de novo* making of an initially absent esophagus, or the replacement of a severely damaged one. It is a quite frequently used technique in pediatric surgery (1,2,3,4). Esophageal burns caused by ingestion of caustic agents (e.g. lye) are usual conditions that require esophagoplasty. Primary esophageal motility disorders, esophageal atresia, esophageal stenosis occurring after peptic reflux esophagitis or hiatal hernia require esophagoplasty less frequently (5,6). Two main surgical approaches are in use today : esophagoplasty with a fragment of large (esocoloplasty or colon patch esophagoplasty) or small bowel, and gastric tube esophagoplasty. Most pediatric surgeons prefer the first one.

The paper includes our experience on a group of 41 children who were submitted to gastric tube esophagoplasty. The main post- surgery complications and their impact upon the clinical course are outlined.

MATERIAL AND METHOD

We performed a retrospective analysis of the 48 patients who were submitted to esophagoplasty procedures in our department between 1991 and 1999. These patients can be divided as follows : 6 cases of esophageal atresia (type I- 4 cases, type III- 2 cases) ; 3 cases of peptic reflux esophagitis ; and 39 cases of post- caustic burn esophageal stenosis, who later developed complete swallowing impairment.

Gastric tube esophagoplasty was performed in 41 patients - 24 boys (56%) and 17 girls (44%), with a mean age of 4 years and 5 months (age range between 1 year 7 months and 14 years). The gastric tube technique is based on the classical one, as described by Gavriliu (7). Improvements of the original technique have been developed in our department (8,9). The neoesophagus was tailored using the gastric greater curvature, keeping the left gastroepiploic artery as vascular supply. In 24 patients (58,6%) with post-caustic esophageal strictures, digital blunt dissection of the paleoesophagus and esophagectomy were achieved. The gastric tube was placed in the posterior mediastinum in an anisoperistaltic position in 35 patients. In the rest of 6 patients (14,6%), in which esophagectomy could not be achieved, the gastric tube was placed in the anterior mediastinum, behind the sternum.

In the rest of 7 cases with esophagoplasty, we used a segment of large bowel.

RESULTS

The follow-up interval after gastric tube esophagoplasty ranged between 1 and 9 years. On periodical check- up admissions, the following clinical findings were identified:

-normal swallowing in 28 cases (75.6%) with occasional choking in 3 cases (8.1%);

-permanent dysphagia in 6 cases (16.2%);

-lower weight for age in 2 cases (5.4%);

-lower height for age in 4 cases (10.8%);

-anemia in 2 cases (5.4%).

The results of barium swallow X- Ray examinations were as follows:

- normal in 22 cases (59.4%);
- esophageal stasis in 3 cases (8.1%);
- gastric dilation in 3 cases (8.1%);
- stenosis of the cervical anastomosis in 9 cases (24.3%).

Based on these results, the postoperative results were rated as very good and good in 31 cases (83%) (Fig. 1), and fair or poor in the rest of them (17%). When the patients were placed in a Trendelenburg position during the X-Ray examination, the gastroesophageal reflux occurred in none of them. The peristaltic motions of the gastric tube could not be followed properly, but the passage of the contrast medium was the same as for the normal esophagus.

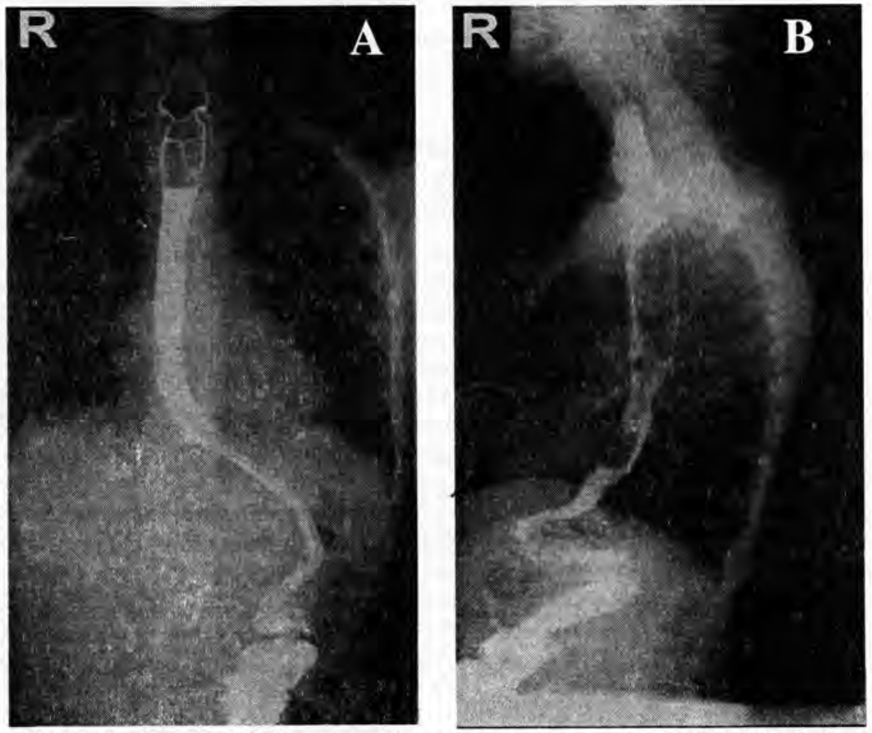


Fig. 1. Barium meal X- Ray picture in a patient with gastric tube esophagoplasty. A-front view ; B-lateral view.

There were 13 cases with significant complications. Four of them generated a fatal outcome, while the remaining 9 were treated successfully. We briefly present those 4 cases with fatal outcome:

Case 1. B.A., male, 4 years old. A fistula between the gastric tube and trachea occurred one month after esophagoplasty. Despite performing a cervicostomy and gastrostomy and providing a massive antibiotic support, the course was progressively unfavorable, with pleuropulmonary suppuration and exitus 4 months after surgery.

Case 2. M.A., male, 3 years old. Surgery consisted of gastrostomy and cervicostomy performed in the neonatal period for a type III esophageal atresia. Esophagoplasty was performed at the age of 1 year and 8 months, and the gastric tube was positioned in the posterior mediastinum. At the age of 3, surgery was again required because of the tumoral transformation of the distal end of the esophagus, which hasn't been previously removed. Four days after this procedure, a gastric perforation occurred in the posterior wall of the fundus. Cervical esophagostomy and gastrostomy were performed again in emergency, without removing the gastric tube, and the gastric perforation was sutured. The clinical course was unfavorable and the patient died 13 weeks after the perforation episode.

Case 3: P.M., female, 9 years old. In this patient, the gastric tube was positioned before the sternum, while the esophagus with caustic stenosis lesions could not be removed. The patient developed a chronic pulmonary suppuration. A previously unnoticed fistula between esophagus and trachea was found in autopsy, while the gastric tube was intact. The patient died 10 months after surgery.

Case 4: H.A., female, 5 years old. Three months after performing gastric tube esophagoplasty with posterior mediastinum positioning, the patient was admitted in emergency with symptoms of an "old", neglected, peritonitis. A gastric perforation, located on the posterior aspect of the gastric fundus (Fig. 2), was found and sutured. The clinical course rapidly deteriorated, and

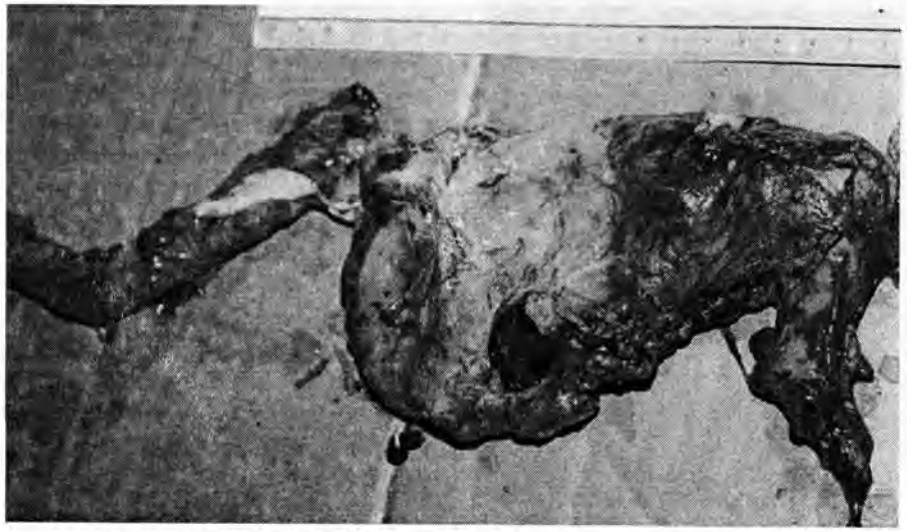


Fig. 2. Gastric perforation in a patient with gastric tube esophagoplasty

exitus occurred in a few hours.

The remaining 9 complications which we were able to treat successfully consisted of stenosis of the cervical anastomosis of the gastric tube. In 7 cases, the stenosis (Fig. 3) occurred after a previous postoperative cervical anastomosis fistula. In the remaining 2 cases, there was no fistula, and stenosis occurred progressively. In 6 patients, stenosis was treated by second-look surgery, while in rest of 3 children it was treated by bougiennage.

DISCUSSION

The present data are consistent with previous ones from our department (8, 9). Though the present series is not a very large one, we consider its analysis to be supportive for the general course of the gastric tube technique esophagoplasty. As performed today, this technique allows us to perform one- stage esophagoplasty and esophagectomy without need for thoracotomy. The overall rate of complications after gastric tube esophagoplasty is grossly the same with the one encountered after other techniques using colon, ileo-colon or gastric transposition (10,11). Infectious complications are less often encountered after gastric tube esophagoplasty, probably because the colic graft is more septic than the stomach.

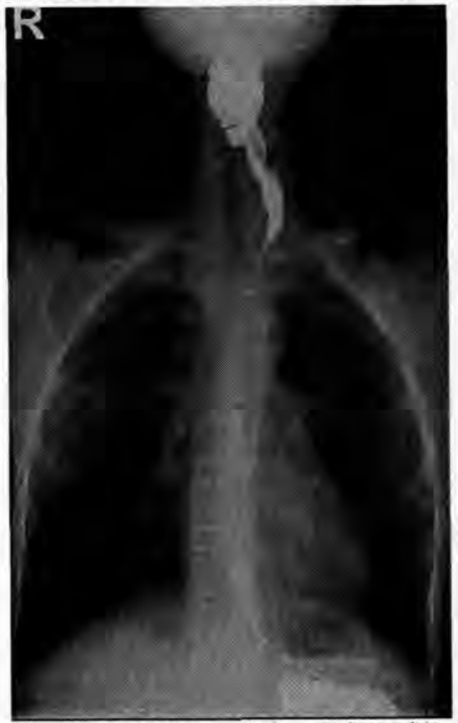


Fig. 3. Cervical stenosis in a patient with gastric tube esophagoplasty (front view)

In our series, we only had a cutaneous postsurgery infection that resolved without problems. There were no complications related to the positioning of the gastric tube in the anterior or posterior mediastinum. Respiratory complications were also absent.

However, the viability of the gastric tube generated problems. Though the colic graft is generally considered to be more delicate because of its vascular supply, we had at least one serious vascular complication of the graft, causing a wide fistula between the gastric tube and trachea to occur. In such cases, it is usually considered that a technical error had occurred. Other 2 complications in the present study could be related to vascular problems in the short gastric vessel area, a feature pointed previously in the literature (12).

The most frequent complication after our technique is the fistula at the cervical anastomosis of the gastric tube to the remaining proximal segment of the native esophagus. Though the gastric tube graft is well vascularized, imperfection of the suturing may have caused the occurrence of a fistula, a problem that has been previously noticed in our department (13). However, the overall rate of fistula occurrence in the studied series is about 17%, while the usually reported one after colic graft esophagoplasty may reach 50%. The major problem ensuing after such a cervical fistula is the residual stenosis, which occurs almost always in such instances. In 2 of our patients, stenosis occurred directly, but progressively, without a pre-existent cervical fistula. In another patient, a mild stenosis developed in the middle part of the gastric tube, but the child presented with an acceptable swallowing.

Theoretically speaking, gastric tube esophagoplasty accompanied by esophagectomy would favor 2 major complications (i.e. mediastinal hemorrhage and gastro- esophageal reflux). Some of these patients have been investigated by 24 hour' pH-metry recordings in order to quantify the reflux through the gastric tube and preliminary conclusions have already been published (14). It is to be said here that we have performed the esophagectomy only if dissection of the esophagus was feasible with no vital risk; the structure was left in place if dissection could not be performed safely.

On barium meal X-Ray examination, the thoracic ascension of the gastric tube proved to provide an almost perfect anti- reflux mechanism. No ulcer occurrence was noticed on the gastric mucosa, even at the longest follow-up case in this series (9 years after surgery).

CONCLUSIONS

Though gastric tube esophagoplasty in children is a laborious technique, complications in the present series were encountered in only 13 of 41 cases. The major complications with fatal outcome were only present in 4 cases, which gives a good perspective if comparison between gastric tube esophagoplasty and colon esophagoplasty is undertaken.

REFERENCES

1. Ein SH, Shandling B, Simpson JS et al. A further look at the gastric tube as an esophageal replacement in infants. *J Ped Surg*, 1971, 6: 859- 68.
2. Ein SH, Shandling B, Simpson JS et al. Fourteen years of gastric tube. *J Ped Surg* 1978, 13: 638- 642.
3. Ein SH. Gastric tubes in children with caustic esophageal injury: a 32-year review, *J Ped Surg* 1998; 33 (9): 1363-1365.
4. Schettini ST, Pinus J. Gastric- tube esophagoplasty in children. *Ped Surg Int* 1998; 14 (1-2): 144-150.
5. Spitz L. Gastric transposition for esophageal substitution in children. *J Ped Surg* 1992; 27 (2): 252-259.
6. Young MM, Deschamps C, Trastek VF et al. Esophageal reconstruction for benign disease: early morbidity, mortality, and functional results. *Ann Thorac Surg* 2000; 70 (5): 1651-1655.
7. Gavriliu D, Georgescu L. Esofagoplastia viscerală directă (procedeu personal), Chirurgia 1955; 104, 2: 138.
8. Ionescu GO, Tuleaşcă I. L' esophagoplastie par tube gastrique chez l'enfant. *Chir Pediatr* 1979; 20 (1): 47-51.
9. Ionescu GO, Tuleaşcă I. Une nouvelle technique d'esophagoplastie par tube gastrique chez l'enfant. *Chir Pediatr* 1985; 26 (6): 328-330.
10. Lindahl H, Rintalar R, Louhimo I. Results of gastric tube esophagoplasty in esophageal atresia. *Ped Surg Int* 1987; 2: 282-286.
11. Lindahl H, Rintalar R, Sariola H et al: Cervical Barrett's esophagus - a common complication of gastric tube reconstruction. *Ped Surg Int* 1990; 5: 446-448.
12. Orsoni P, *Oesophagoplasties*. Paris: Librairie Malone, 1969, 191.
13. Ionescu GO, Preda Z, Gavriliţă N. Cervical anastomosis in esophagoplasty with a gastric tube in children. *Rev Chir Oncol Radiol ORL Oftalmol Stomatol Otorinolaringol* 1981; 26 (1): 23-26.
14. Aprodu SG, Gavrilescu S, Munteanu V, Drug VL, Filip F. The value of 24 hour' esophageal pH monitoring in the assessment of children with gastric tube esophagoplasty, *Clinica* 1998; 4: 9-10.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

UTILITATEA ŞURUBULUI DE COMPRESIE CONDILIAN (DCS) ÎN FRACTURILE INTERTROHANTERIENE

O. Alexa, P. Sîrbu, N. Georgescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Ortopedie-Traumatologie

DYNAMIC CONDYLAR SCREW IN REVERSE OBLIQUE TROCHANTERIC FRACTURES (Abstract) : The aim of the study was to evaluate the results of internal fixation with Dynamic Condylar Screw (DCS) in reverse oblique trochanteric fractures. In a two years period 238 patients with trochanteric fractures were treated in our department. In 31 cases (13%) the fracture has reverse obliquity (type II Evans). Internal fixation was performed with Ender nails (4 cases), AO condylar blade plate (11 cases), Dynamic Hip Screw (3 cases), Gamma nail (3 cases) and DCS (10 cases). Results 4 month after the surgery reveal that Gamma nail and DCS used in reverse oblique fractures were superior to other types of implants. Placement of DCS may be difficult in fractures with large displacement and technical solution in such fractures are presented. In conclusion we consider that, in type II Evans trochanteric fractures, internal fixation with DCS is a good option. **Key words**: TROCHANTERIC FRACTURES, DYNAMIC CONDYLAR SCREW

Fracturile trohanteriene reprezintă o problemă permanent actuală datorită incidenţei ridicate precum şi terenului pe care apar: pacienţi vârstnici, osteoporotici şi cu multiple leziuni asociate. Atunci când fractura este intertrohanteriană (oblic inversată) stabilitatea este minimă şi se ridică problema unor mijloace specifice de fixare. Scopul acestei lucrări este de a evalua avantajele fixării cu şurub de compresie condilian în fracturile intertrohanteriene.

LOTUL DE STUDIU

În Clinica Ortopedie-Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi au fost trataţi în decursul a 2 ani (2000-2001) 238 de pacienţi cu fracturi trohanteriene. Fracturile au fost clasificate după Evans (1) în tip I-stabile, tip I-instabile şi tip II (oblic inversate sau intertrohanteriene) (fig. 1)

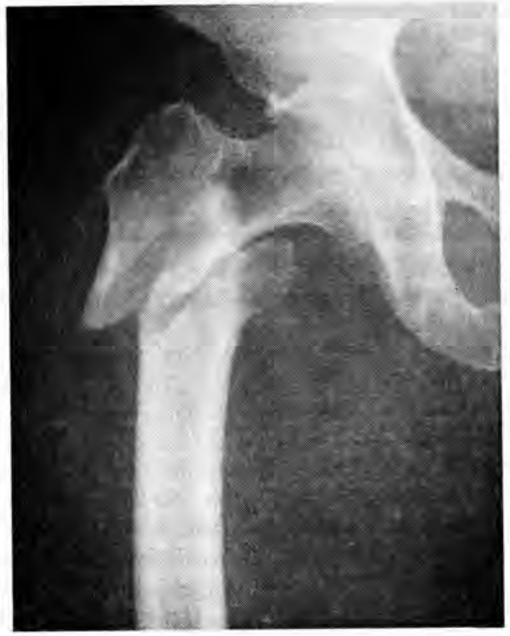


Fig. 1. Fractură intertrohanteriană

Varietatea intertrohanteriană a fost notată în 31 cazuri (13%); toate fracturile au fost deplasate, cu fragmentul diafizar intern. Tehnica de osteosinteză a constat în fixare cu tije Ender (4 cazuri), lamă placă condiliană (11 cazuri), şurub de compresie tip DHS - Dinamic Hip Screw (3 cazuri), tijă Gamma (3 cazuri) şi şurub de compresie condilian tip DCS - Dynamic Condylar Screw (10 cazuri). Toţi pacienţii au fost revăzuţi la 4 luni postoperator.

PROBLEME DE TEHNICĂ CHIRURGICALĂ

Nevoia unui implant cu unghi de 95° a apărut datorită faptului că inserţia DHS în fracturile intertrohanteriene implică abordul corticalei femurale la nivelul focarului de fractură, fapt ce determină o fixare dificilă din punct de vedere tehnic şi relativ instabilă. Un implant rigid şi insuficient de solid, aşa cum este lama placă condiliană, se poate deteriora, în special dacă mersul cu sprijin integral este autorizat precoce (fig. 2). Pentru a evita astfel de situaţii am preferat şurubul dinamic condilian (DCS) care, deşi este folosit ca un implant rigid, este mult mai solid decât lama-placă condiliană. Utilizarea DCS în cele 10 de cazuri a relevat faptul că există o serie de particularităţi de tehnică ce individualizează tratamentul acestui tip de fracturi.

Pacientul a fost plasat pe masa ortopedică şi, după rahianestezie, s-a făcut o primă evaluare radiologică a fracturii. Spre deosebire de restul fracturilor trohanteriene reducerea fracturii oblic inversată nu a putut fi făcută pe masa ortopedică, înaintea abordului chirurgical, în nici unul dintre cazuri. Am utilizat un abord lateral, cu dezinserţia vastului extern. Intraoperator s-a constatat în toate cazurile că diafiza era translată intern şi posterior. Reducerea fracturii a fost posibilă, dar menţinerea reducerii până în momentul fixării reprezintă o problemă, deoarece plasarea corectă a implantului depinde de acurateţea reducerii. În opinia noastă există două modalităţi de a proceda:

1. În fracturile cu deplasare mică şi tendinţă redusă la redeplasare fractura poate fi fixată provizoriu cu un şurub sau una-două

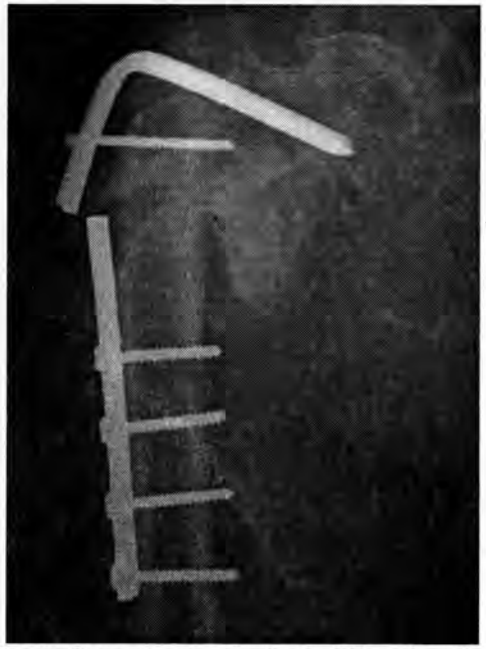


Fig. 2. Osteosinteză cu lamă placă (deteriorată)

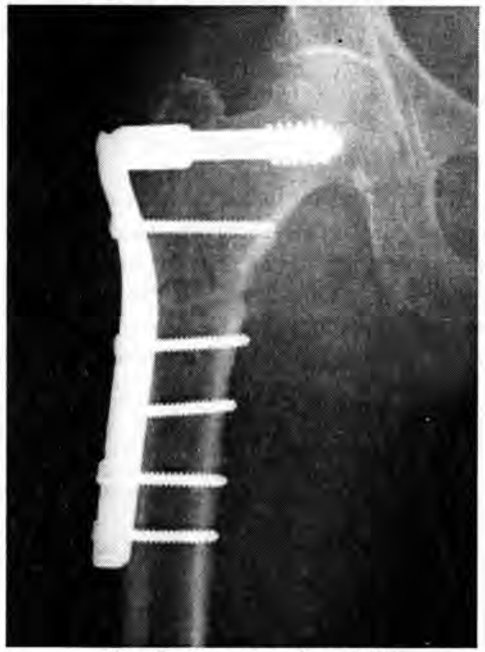


Fig. 3. Osteosinteză cu DCS

broşe Kirschner. Acestea trebuiesc astfel poziţionate încât să nu împiedice plasarea ulterioară a DCS. Procedând în acest mod putem utiliza ghidul de unghi al broşei pe care va fi plasat şurubul.

2. Dacă fractura este mai veche de 48-72 de ore sau dacă deplasarea este importantă, tendinţa la redeplasare este considerabilă şi fixarea provizorie nu este capabilă să menţină reducerea. În aceste situaţii ne bazăm pe un „planning" preoperator foarte exact care ne indică cu acurateţe locul de introducere al broşei ghid, precum şi unghiul acesteia. Broşa ghid o introducem în fragmentul proximal, cu fractura neredusă, deci fără poziţioner sprijinit pe diafiză, iar reducerea fracturii se va face ulterior, cu placa pusă în poziţie. Acest mod de a proceda este mai simplu, reduce durata operaţiei, dar necesită experienţă având în vedere că introducerea broşei ghid în varus sau valgus va determina reducerea incorectă a fracturii.

Procedând în acest mod am reuşit în toate cazurile, reducere anatomică şi poziţionarea corectă a implantului (fig. 3).

Controlul, la 4 luni postoperator, a arătat menţinerea reducerii şi consolidarea fracturii în toate cazurile.

DISCUŢII

Nu există unanimitate în ceea ce priveşte implantul ideal în fracturile intertrohanteriene. În principiu, în prezent sunt acceptate următoarele alternative de fixare: implantele centromedulare (tija Gamma, tijele Ender), implantele cu unghi de 95° (DCS, lama-placă condiliană) şi implantele cu unghi de 130-140° (DHS).

Şurubul de compresie condilian a fost proiectat iniţial pentru fracturile extremităţii femurale inferioare iar ulterior utilizarea sa a fost extinsă şi la fracturile femurale superioare (2). Hoffmann (3) consideră că folosirea acestui implant în fracturile trohanteriene oblic inversate reprezintă o alternativă utilă la tija Gamma.

Haidukewych (4) utilizează acest implant în fracturile trohanteriene cu oblicitate inversă şi constată rezultate superioare osteosintezei cu DHS. Rata eşecurilor a fost de 3 din 10 cazuri pentru DCS faţă de 9 eşecuri din 16 cazuri pentru DHS.

Habernek (5), pe un lot de 183 de cazuri operate, notează doar 5 eşecuri iar Lunsjo (6) utilizează DCS în 12 cazuri şi constată că rata eşecurilor este mai mică decât în cazul altor implante.

Lundy (7) demonstrează experimental că DCS este superior DHS în acest tip de fracturi. Studiul menţionat arată că în cazul DHS forţele exercitate sunt de 586 N/mm, faţă de 404 N/mm pentru osteosinteza cu DCS.

CONCLUZII

Considerăm că în fracturile trohanteriene cu oblicitate inversată şurubul de compresie condilian este superior implantelor extramedulare cu unghi de 130-150°, fapt confirmat şi de studiile menţionate. Acest implant prezintă avantaje şi în raport cu lama placă condiliană (este mai solid şi mai uşor de implantat), singurul dezavantaj fiind preţul de cost mai ridicat.

BIBLIOGRAFIE

1. Evans EM. The treatment of trochanteric fractures of the femur. *J Bone Joint Surg* 1949; 31B: 190-203.
2. Schatzker J, Mahomed N, Schiffman K, Kellam J. Dynamic Condylar Screw: A new device. *J Orthop Trauma* 1989; 3 (2): 124-132.
3. Hoffmann R, Haas NP. Femur proximal. in: *AO Principles of fracture management*. Berlin: Thieme, 2000, 441-456.

4. Haidukewych GJ, Israel TA, Berry DJ. Reverse obliquity fractures of the intertrochanteric region of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A (5): 643-650.
5. Habernek H, Wallner T, Aschauer E, Schmid L. Comparison of ender nails, dynamic hip screws, and Gamma nails in the treatment of peritrochanteric femoral fractures. *Orthopedics* 2000; 23 (2): 121-127.
6. Lunsjo K, Ceder L, Thorngren KG et al. Extramedullary fixation of 569 unstable intertrochanteric fractures: a randomized multicenter trial of the Medoff sliding plate versus three other screw-plate systems. *Acta Orthop Scand* 2001; 72 (2): 133-140.
7. Lundy DW, Acevedo JI, Ganey TM, Ogden JA, Hutton WC. Mechanical comparison of plates used in the treatment of unstable subtrochanteric femur fractures. *J Orthop Trauma* 1999; 13 (8): 534-538.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL HIPOLIPEMIANT LA VÂRSTNICI

Până nu demult, clinicienii au evitat administrarea de droguri hipolipemiante la persoanele vârstnice în prevenţia primară şi secundară a boilor cardio-vasculare. Aceasta deoarece s-a considerat că acest eşalon de vârstă are de obicei boli avansate, ireversibile, în care rolul modificărilor metabolismului lipidic ca factor de risc este mult diminuat şi, în consecinţă, nu trebuie tratat. Studiile recente contrazic această teorie, arătând că modificările lipidice rămân factori predictivi fideli în bolile cardiovasculare, mai ales raportul colesterol/HDL-colesterol. În sprijinul acestei ipoteze vin următoarele elemente: majoritatea evenimentelor coronariene apar după vârsta de 65 de ani iar factorii de risc cardiovasculari cresc ca frecvenţă în acelaşi interval de vârstă, mai ales diabetul zaharat şi hipertensiunea arterială sistolică izolată. Studiul Sănătăţii Cardiovasculare la vârstnici (The Cardiovascular Health Study of older persons) raportează că aproximativ 60% din persoanele incluse în studiu şi 88% din cele diagnosticate cu diabet zaharat au fost depistate cu afectare cardiovasculară concomitentă. La acestea se adaugă riscul aterosclerotic care creşte odată cu înaintarea în vârstă, iar din acest motiv tratamentul tulburărilor lipidice la această categorie de vârstă trebuie aproape întotdeauna considerat ca profilaxie secundară. Majoritatea studiilor clinice americane demonstrează că tratamentul dislipidemiilor la vârstnic scade semnificativ riscul pentru bolile cardiovasculare (Oberman A, Kreisberg RA. Lipid management in older patients. *Clin Geriatr* 2002; 10 (9): 48-56).

Ioana-Dana Alexa

DEFICIENŢA DE IOD A FEMEII GRAVIDE CREŞTE RICUL APARIŢIEI DE DEFICIENŢE NEUROLOGICE LA COPIL

O serie de studii epidemiologice au evidenţiat faptul că hipotiroxinemia din timpul sarcinii creşte riscul apariţiei deficienţelor neurologice la viitorul nou-născut, în condiţii în care mama nu este clinic hipotiroidiană. De asemenea, o serie de alte studii ce au avut ca obiectiv cercetarea efectului produs de deficienţa de iod, asupra migrării şi citoarhitecturii celulelor din cortexul somatosenzorial şi hipocampus, au indicat faptul că o mare parte dintre celulele studiate, în special neuronii, erau anormale. Hipotiroxinemia maternală este mult mai frecvent întâlnită comparativ cu hipotiroidismul congenital (150-200 ori) putând fi prevenită prin măsurarea periodică, în primele luni de sarcină, a tiroxinemiei şi prin suplimentarea iodului în dietă (Lavado-Autric R, Auso E et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 2003; 111 (7): 1073-1082).

Marilena Onofrei

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

PREVALENŢA DIABETULUI ZAHARAT TIP 2 ÎN AMBULATORUL DE MEDICINĂ INTERNĂ

Adorata Coman[1], Georgeta Palel[1], Cynthia Petrovanu[1], Rodica Petrovanu[1], Valeria Hurduc[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Ambulatorul Spitalului „Sf. Spiridon"
2 Institutul de Sănătate Publică „M. Ciucă" Iaşi

PREVALENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN AN INTERNAL MEDICINE AMBULATORY CARE DEPARTMENT (Abstract): The aim of the study was to evaluate Glico regulation disturbances prevalence (glicemia over 126mg/dl). We analyzed, in a retrospective study, 3051 patients hospitalized in Internal Medicine Ambulatory Care Department, "St. Spiridon" Hospital, during a period of two years, 2000-2001. Our department was design for one-week spitalization for diagnostic, so the patients are not on emergency condition. The medium age was 53+/-3 years, 24% males, and 76% females. We were looking for clinical and biological criteria of diabetes and co-morbidities (hypertension, dyslipidemias, ischaemic heart diseases). We also studied symptoms of admission and complications as infections. We found a jeun glicemia ł126mg/dl on 151 cases, 4,8% of total cases, predominantly women, 88 cases (58,3%), 63 males (41,7%). 44 cases were less than 50 years old and the rest over, 107 cases (70%). We excluded type 1 diabetes mellitus already known. The evaluation of BMI shows us the predominance of overweight and obesity (83,44%), 126 cases. 125 cases had cholesterol level over 200mg/dl, 82,78%, and only 26 cases had lower. From these, 32% had tryglicerides>150mg/dl. Study of co-morbidities revealed 42 cases with normal arterial tension, the rest had arterial hypertension, ischaemic heart diseases, 109 cases, 72,18%. More than a half had infections, especially urinary and pulmonary. Admission had relevant accuses: 34,27% came for diabetes suspicions, 28,31% had cardiovascular diseases, 12,36% had symptoms which were relevant for diabetes. We concluded that from the group of patients that are searching for diagnostic, on an internal medicine department, 4,8% had type 2 diabetes. We underline strong association with dyslipidemia and obesity. **Key words**: PREVALENCE, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, OBESITY, DYSLIPIDEMIA

Diabetul zaharat reprezintă una din patologiile cu cea mai mare creştere a prevalenţei, în lume şi la noi în ţară (1). Studii epidemiologice importante afirmă că 18,5% din populaţia cuprinsă între 65-74 ani suferă de diabet zaharat (2). Diabetul de tip 2 este responsabil de aproximativ 90% din cazurile de diabet nou diagnosticate, mai ales după vârsta de 45 ani (3.)

În afară de creşterea globală a incidenţei diabetului de tip 2, alte aspecte epidemiologice trebuie semnalate: creşterea preferenţială în ţările în curs de dezvoltare, creşterea la segmente de populaţie la care stilul de viaţă s-a schimbat în mod dramatic.(4,5) Depistarea prin screening a diabetului este de mult recunoscută ca fiind obligatorie, cel puţin la grupele cu risc (obezitate, gravide, rude de gradul I ale diabeticilor). Dat fiind prevalenţa mare în populaţia generală, prezenţa din ce în ce mai frecventă la tineri a acestei patologii şi, mai ales, cortegiul de factori de risc cardio-vasculari asociaţi, este utilă şi necesară depistarea diabetului zaharat, în special la populaţia internată, indiferent de patologia asociată.

SCOPUL STUDIULUI

Studiul de faţă a urmărit evaluarea prevalenţei bolnavilor cu tulburări de glicoreglare (diabet zaharat şi scăderea toleranţei la glucoză), într-un serviciu de medicină internă. Deoarece, de cele mai multe ori, debutul diabetului tip 2 este necaracteristic, am realizat şi evaluarea motivelor internării precum şi a afecţiunilor asociate (ex. infecţiile).

MATERIAL ŞI METODĂ

Am realizat o analiză retrospectivă asupra cazurilor internate în secţia de medicină internă, Ambulatorul Spitalului „Sf. Spiridon", Iaşi, pe o perioadă de doi ani, 2000 - 2001. Constituirea lotului de studiu s-a realizat folosind drept unic criteriu de includere, glicemia peste 126 mg/dl. Drept criterii de excludere am considerat diabetul cunoscut anterior, de tip 1, sub tratament cu insulină.

Am urmărit criteriile clinice şi paraclinice de definire a diabetului zaharat tip 2 (criteriile ADA, WHO-1997, utilizând doar glicemia à jeun >126mg/dl) glicozurie, lipidogramă (colesterol total, trigliceride, HDLcolesterol, LDLcolesterol), indicatori antropometrici (talie, greutate), indice de masă corporală (IMC) şi afecţiunile asociate care reprezintă factori de risc cardiovascular (HTA, boala ischemică cardio-vasculară, dislipidemiile, obezitatea). Analiza statistică s-a realizat utilizând *softul SPSS 11*. Prevalenţa în loturile studiate s-a exprimat procentual. Am determinat statistic mediile, medianele, deviaţia standard, dispersia datelor continui. Am utilizat *testul t*, pentru determinarea corelaţiilor.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Secţia în care s-a desfăşurat studiul are specificul unui spital de zi, pacienţii se adresează serviciului, în special, pentru precizarea diagnosticului şi nu prezintă urgenţe medico-chirurgicale majore. În perioada menţionată, au fost internaţi 3051 pacienţi, media de vârstă a fost 53+/-13 ani, 76% femei şi 24% bărbaţi. Menţionăm că femeile prezintă adresabilitate mai mare la medic, deoarece sunt mai interesate de starea de sănătate decât bărbaţii, pe de o parte şi, pe de altă parte, vârsta medie se suprapune pe perioada menopauzei care antrenează o patologie specifică şi determină apariţia şi agravarea bolilor cardiovasculare şi a factorilor de risc asociaţi, inclusive diabetul de tip 2.

Studiul glicemiilor à jeun, evidenţiază prezenţa a 151 cazuri cu valoarea glicemiei >126 mg/dl, reprezentând 4,8% din totalul cazurilor internate. Am realizat o caracterizare a subpopulaţiei de diabetici. Menţionăm că, din aceştia, 32,34% erau cunoscuţi cu glicemii mari şi doar 5% urmau tratament cu antidiabetice orale sau ţineau o dietă adecvată, restul fiind nou depistaţi. Datele obţinute de noi sunt comparabile cu cele publicate: 11,6% cazuri depistate, din care 42,86% erau cazuri deja cunoscute. Menţionăm că studiul citat se referă la prevalenţa glicemilor crescute la pacienţi internaţi în servicii medicale cu specific diferit şi, mai ales, în condiţii de urgenţe.(6) Se evidenţiază, din amândouă studiile, că mai mult de jumătate din pacienţii analizaţi nu aveau în antecedente diabet zaharat.

Media de vârsta este de 55+/-10ani, cu extremele cuprinse între 28 şi 80 ani. Deşi extremele de vârstă sunt foarte largi, media de vârstă se păstrează aproximativ aceeaşi cu populaţia internată. Este semnificativă distribuţia pe cele două grupe mari de vârstă considerate: 44 cazuri aveau vârsta sub 50 ani, 29,13% şi restul de 107 cazuri, peste 50 ani. Ponderea peste 50 ani, este în concordanţă cu studiile citate, dovedind că riscul de apariţie a diabetului tip 2 creşte cu vârsta (4,5,6).

Distributia pe sexe

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	F	88	58.3	58.3	58.3
	M	63	41.7	41.7	100.0
	Total	151	100.0	100.0	

Mediu

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	U	109	72.2	72.2	72.2
	R	42	27.8	27.8	100.0
	Total	151	100.0	100.0	

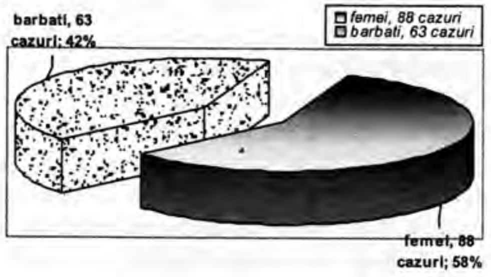


Fig. 1. Distribuţia cazurilor pe sexe

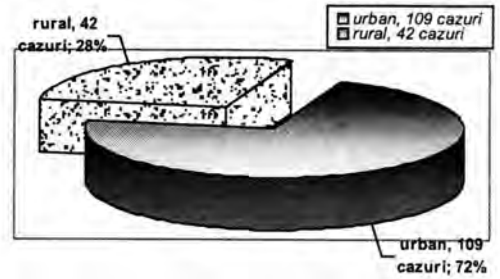


Fig. 2. Distribuţia cazurilor după mediu

Distribuţia după sex, arată predominenţa femeilor, 58,3% (88 cazuri) faţă de 41,7% bărbaţi (63 cazuri)(fig. 1). Diferenţa nu este semnificativă.

Distribuţia după mediul de provenienţă arată că domină populaţia urbană (72%) (fig. 2). Acest fapt este motivat de adresabilitatea mai mare a pacienţilor din mediul urban, faţă de cei din mediul rural. Se pot considera, concomitent şi alte condiţii care favorizează apariţia diabetului la persoanele din mediul urban: sedentarismul, consumul crescut de calorii, etc.

Valorile glicemiei sunt moderate, media fiind de 189+/-20 mg/dl şi cu o dispersie mare a datelor. Glicemiile moderat crescute nu exclud gravitatea diabetului care prezintă o stare de risc atât prin complicaţiile specifice diabetului zaharat, cât mai ales, prin expresia factorilor de risc ce insoţesc această tulburare de glicoreglare. Prezenţa glicozuriei se semnalează la 59 de cazuri, cu o medie de 19,78g/l (tabelul I). De asemenea, se semnalează dispersia mare a datelor.

Evaluarea indicelui masei corporale arată predominenţa supraponderii şi obezităţii (IMC>25kg/mp, 83,44%, 126 cazuri)(fig. 3). Diferenţa dintre IMC la grupul cu valori glicemice mari, faţă de restul cazuisticii, este semnificativă şi oglindeşte legătura strânsă dintre obezitate şi diabetul de tip 2, confirmată de numeroase studii.

Pe de altă parte, efectuarea unui control glicemic doar când pacientul este supraponderal sau obez, nu este suficientă. În favoarea acestei afirmaţii menţionăm posibilitatea ca pacientul să fi pierdut în greutate odată cu apariţia tulburărilor de glicoreglare şi există şi alte repere antropometrice care definesc riscul de insulinorezistenţă şi diabet, ca obezitatea abdominală.

Studiul lipidogramei evidenţiază 125 cazuri, 82,78%, care au colesterolul seric > 200 mg/dl şi doar 17,21%, respectiv 26 cazuri aveau colesterolul seric < 200 mg/dl. Dintre aceştia, 32% aveau trigliceridele serice > 150 mg/dl (fig. 4). Se evidenţiază ponderea crescută semnificativ a dislipidemiilor. Media valorilor colesterolului este de 224+/-54 mg/dl, moderat crescută şi cu o dispersie mare a datelor (tabelul II).

Menţionăm un aspect clasic, acela că diabetul de tip 2 se asociază cu *dislipidemia aterogenă*, în care colesterolul prezintă valori moderat crescute, restul anomaliilor lipidice completează starea de risc cardiovascular: hipertrigliceridemiile, scăderea HDL colesterolului, prezenţa LDL fenotip B (7).

TABEL I
Valorile medii ale glicemiei şi glicozuriei

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std.	Variance	Skewness		Kurtosis	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Std. Error
Glicemie	148	.83	31.50	1.8973	2.51936	6.347	11.194	.199	132.027	.396
Valid N (listwise)	148									

Statistics

Glicemie

N	Valid	148
	Missing	3
Mean		1.8973
Std. Error of Mean		.20709
Mode		1.24
Std. Deviation		2.51936
Variance		6.34718
Skewness		11.194
Std. Error of Skewness		.199
Kurtosis		132.027
Std. Error of Kurtosis		.396
Range		30.67
Minimum		.83
Maximum		31.50

Statistics

Glicozurie

N	Valid	59
	Missing	92
Mean		19.7832
Std. Error of Mean		2.43823
Mode		.00
Std. Deviation		18.72844
Variance		350.75439
Skewness		1.413
Std. Error of Skewness		.311
Kurtosis		3.696
Std. Error of Kurtosis		.613
Range		98.00
Minimum		.00
Maximum		98.00

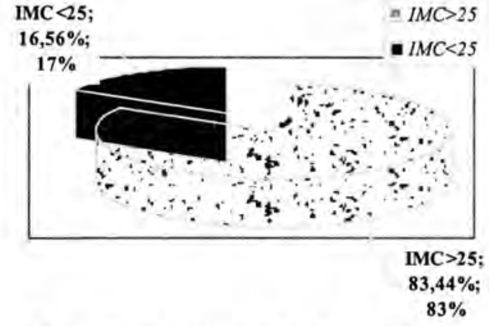


Fig. 3. Distribuţia cazurilor funcţie de IMC

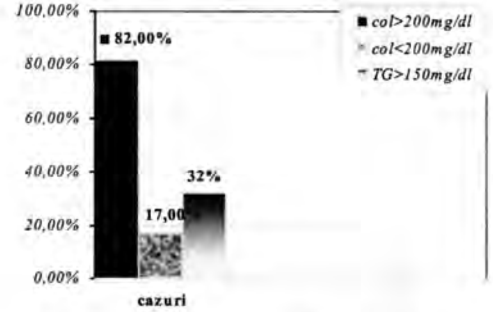


Fig. 4. Distribuţia cazurilor funcţie de lipidogramă

Studiul bolilor cardiovasculare asociate a evidenţiat că 42 cazuri aveau TA sistolică <140mmHg şi 109 cazuri, 72,18%, prezentau valori tensionale mari, cardiopatie ischemică cronică, alte localizări aterosclerotice diagnosticate în antecedente sau la prezenta internare (fig. 5).

Valorile medii ale TA sistolice au fost de 146+/-24 mmHg şi diastolice de 85+/-12 mmHg care evidenţiază, de asemenea, valori moderat crescute, atât pentru TAS cât şi pentru TAD (Tabelul III). Din punct de vedere al evaluării globale a factorilor de risc (folosind criteriile Framingham) dar şi al evaluării riscului asociat, cardio-vascular, la un pacient cunoscut cu tulburări de glicoreglare, valorile TA măsurate trebuie să fie sub limita 130/80mmHg (recomandările NCEP/ATP III). În aceste condiţii, mediile TAS şi TAD calculate, în studiul de faţă, sunt mari şi reprezintă factor de risc cardio-vacsular asociat.

Enumerarea factorilor de risc asociaţi diabetului de tip 2 şi strânsa legătură a acestora cu boala cardiovasculară dovedeşte că prezenţa unei glicemii peste 126mg/dl

TABEL II

Valorile medii ale colesterolului

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std.	Variance	Skewness		Kurtosis	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic	Std. Error
Colesterol	85	1.00	4.69	2.2469	.54135	.293	.826	.261	3.991	.517
Valid N (listwise)	85									

TABEL III

Valorile medii ale TAS si TAD

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TAsist	123	146.65	24.512	2.210

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TAdiast	123	85.93	12.968	1.169

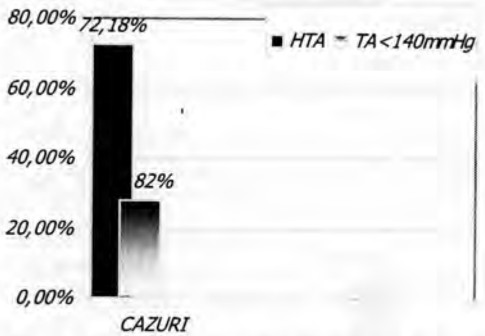


Fig. 5. Distribuţia cazurilor după valorile TA

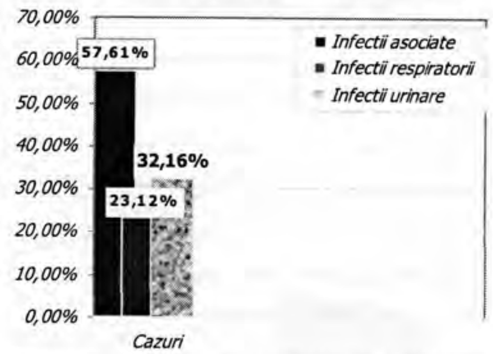


Fig. 6. Frecvenţa infecţiilor associate internării

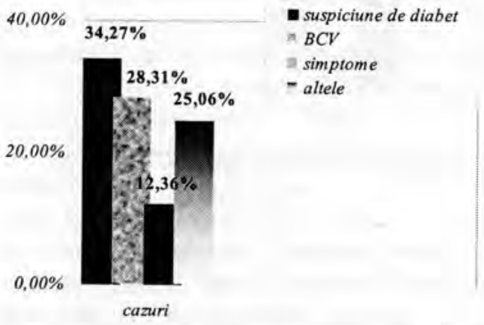


Fig. 7. Frecvenţa motivelor

este un marker al *clustering-ului* de factori de risc cardio-vascular. Acest lucru implică cercetarea tuturor factorilor de risc, odată ce s-a pus în evidenţă unul din aceştia.(7)

Diagnosticarea infecţiilor asociate a arătat că un procent de 57,61 din cazuistica descrisă prezenta infecţii asociate, în special urinare şi respiratorii (fig. 6). Asocierea diabetului cu infecţia fiind deja cunoscută, menţionăm că, în condiţiile unei infecţii fără o cauză certă şi, mai ales, recidivantă, controlul glicemiei este necesar.

În ceea ce priveşte motivele internării, din cele 151 cazuri, 34,27% s-au prezentat la medic cu suspiciunea de diabet zaharat, 28,31% din cazuri, pentru patologie cardiovasculară asociată, 12,36% au prezentat semne şi sindroame evocatoare pentru diabet zaharat şi restul aveau alte patologii (e.g. manifestări alergice) (fig. 7).

În lotul de pacienţi diabetici, asocierea HTA sistolică şi diastolică şi supraponderea şi obezitatea, exprimate prin IMC, este redusă ca semnificaţie statistică (tabelul IV). Acest fapt are mai multe explicaţii: arată că diabetul zaharat este un factor cu valoare predictivă mai mare; odată cu instalarea diabetului şi HTA, bolnavul a pierdut din greutate datorită tulburărilor de glicoreglare, factorii de risc trebuie judecaţi global, aceştia conferă un risc asociat, cumulativ. Conform NCEP/ATPIII, prezenţa diabetului zaharat este echivalenţă de boală cardiovasculară ischemică (8).

TABELUL IV

Semnificaţia statistică a prevalenţei hipertensiunii funcţie de IMC, în lotul studiat

Group Statistics

	IMC	N	Mean	d. Deviatic	Std. Erro Mean
TA sistolic	>= 25	102	146.47	23.783	2.355
	< 25.0	19	145.68	26.905	6.172

	IMC	N	Mean	d. Deviatic	Std. Erro Mean
TA diastoli	>= 25	102	85.98	12.607	1.248
	< 25.0	19	85.26	15.318	3.514

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
TA sistolica	Equal variances assumed	.036	.850	.130	119	.897	.79	6.067	-11.227	12.800
	Equal variances not assumed			.119	23.532	.906	.79	6.606	-12.863	14.436

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
TA diastolica	Equal variances assumed	.723	.397	.220	119	.826	.72	3.262	-5.741	7.176
	Equal variances not assumed			.192	22.764	.849	.72	3.729	-7.002	8.436

CONCLUZII

1. Din pacienţii care se adresează unui serviciu de medicină internă, un procent semnificativ *prezintă tulburări de glicoreglare* (glicemia a jeun>126mg/dl), *4,8%* şi patologie asociată.

2. *Mai mult de jumătate* nu aveau în antecedentele personale diabet zaharat şi nu se ştiau cu tulburări de glicoreglare.

3. În ceea ce priveşte motivele internării, predomină *suspiciunea de diabet şi prezenţa bolilor cardiovasculare*, pacienţii se internează pentru bilanţ funcţional şi etiologic (i.e. HTA).

4. Subliniem incidenţa mare a supraponderii, obezităţii şi dislipidemiilor asociate acestor pacienţi, expresia fenomenului de *„clustering"* specific diabetului de tip 2.

5. Prezenţa unei infecţii, mai ales recidivante, ridică suspiciunea de tulburare de glicoreglare şi necesită explorare.

6. Prezenţa factorilor de risc cardiovascular, asociaţi diabetului tip 2 şi însuşi riscul determinat de diabet asupra bolii ischemice cardiovasculare fac necesară *determinarea glicemiei în condiţii de screening.*

BIBLIOGRAFIE

1. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
2. *** *Buletinul Federaţiei Române de Diabet, Metabolism şi Boli de Nutriţie* 2002; 3.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.

4. Cheţa D. Prevenirea este cuvântul de ordine în diabetologie, la cumpăna dintre milenii. *J Rom Diab Nutr Boli Metab* 2000 ; 8 (1) : 3-6.
5. Clark jr CM, How should we respond to the worldwide diabetes epidemic ? *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 475.
6. Roşianu E, Ionescu L, Grăjdeanu I, Ionescu-Târgovişte C. Diabetul zaharat necunoscut printre pacienţii adulţi spitalizaţi. *J Rom Diabet* 1999 ; 7 (1-2) : 22-25.
7. Hâncu N. *Obezitatea şi dislipidemiile*. Bucureşti : Ed. InfoMedica, 1998.
8. *** Adult Treatment Panel III, National Cholesterol Education Programme, *J Am Pharm Assoc* 2001 ; 41 (4) : 596-607.

NOUTĂŢI

INHIBITORI DE AROMATAZĂ ÎN TRATAMENTUL PACIENTELOR ÎN POSTMENOPAUZĂ CU NEOPLASM MAMAR

Medicamente din generaţia a treia de inhibitori şi inactivatori ai aromatazei, din care fac parte anastrozol (produsul Arimidex), letrozol (produsul Femara) şi exemestan (produsul Aromasin) sunt actualmente disponibile pentru tratamentul pacientelor postmenopauzale cu neoplasm mamar. Teste clinice au demonstrat că se pot obţine rezultate terapeutice mai bune cu această nouă generaţie de medicamente în comparaţie cu tratamentul cu megestrol acetat (produsul Megace), şi pot înlocui tamoxifenul în prima linie a terapiei hormonale la pacientele cu neoplasm metastatic. De fapt, aceste medicamente sunt folosite în clinici la pacientele cu neoplasm metastatic cărora li s-a administrat anterior tamoxifen ca tratament adjuvant. Rămâne de stabilit dacă aceste substanţe noi pot fi folosite ca agenţi de elecţie în tratamentul adjuvant al cancerului de sân primar, sau sunt mai potrivite în tratamentul profilactic al cancerului de sân, având în vedere anumite reacţii adverse ale acestora. Recent, cercetătorii japonezi de la Facultatea de Medicină din Osaka au demonstrat prin studii clinice superioritatea anastrozolului faţă de tamoxifen ca tratament adjuvant la pacientele postmenopauzale cu cancer de sân primar stadiile I şi II, considerând rata de vindecare şi supravieţuire. Rezultatele studiului indică potenţialul anastrozolului ca medicament adjuvant alternativ, deşi perioada de urmărire a fost deocamdată de numai 47 luni. În următorii ani se anticipează apariţia de date noi în studii clinice comparative între rata de supravieţuire a pacientelor tratate cu letrozol şi tamoxifen respectiv exemestan şi tamoxifen. Există puţine date clinice în ceea ce priveşte reacţiile adverse ale inhibitorilor de aromatază la administrarea pe termen lung şi sunt necesare studii mai avansate în timp pentru a se stabili riscurile acestora (Tamaki Y, Miyoshi Y, Kim SJ, Tanji Y, Taguchi T, Noguchi S. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003 ; 3 (2) : 193-201).

Graţiela Popa

ACREDITAREA FURNIZORILOR DE ÎNGRIJIRI MEDICALE LA DOMICILIU

Conform Legii asigurărilor de sănătate 145/1997, asiguraţii au dreptul, după caz, inclusiv la îngrijiri medicale la domiciliu. Acestea se acordă de către furnizorii de îngrijiri medicale care pot încheia un subcontract de furnizare de astfel de servicii cu reprezentantul legal al spitalului pe baza următoarelor documente : certificatul de acreditare sau, după caz, de autorizare a furnizorului de îngrijiri medicale la domiciliu ; codul fiscal sau autorizaţia de liber-profesionist. Pentru materializarea acestor importante prevederi privind îngrijirile la domiciliu, preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate a emis Ordinul 114/2002, care cuprinde standardele pe care trebuie să le îndeplinească această categorie de furnizori şi metodologia acreditării lor (Biroul de presă al CNAS. *Medical Business* 2002 ; 7 : 42-43).

Antonia Poiată

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

MULTIVALUED LOGIC IN BREAST CANCER DETECTION

L.V. Boiculese[1], G. Dimitriu[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Department of Medical Informatics and Biostatistics
School of Pharmacy
2 Department of Mathematics, Biostatistics and Informatics

MULTIVALUED LOGIC IN BREAST CANCER DETECTION (Abstract) : The aim of this paper is to determine the type of the breast cancer disease. The two classes of separation are malignant respectively benign. A multivalued logic system (fuzzy system) was develop and applied in this classification. The system uses nine attributes as inputs that were scaled with an integer value in the range between 1 and 10. The attributes represent : 1. Clump Thickness, 2. Uniformity of Cell Size, 3. Uniformity of Cell Shape, 4. Marginal Adhesion, 5. Single Epithelial Cell Size, 6. Bare Nuclei, 7. Bland Chromatin, 8. Normal Nucleoli, 9. Mitoses. After training the system managed to get a good detection with an error less than 5%. **Key words** : FUZZY SYSTEM, CLASSIFICATION, BREAST CANCER DISEASE

Fuzzy logic (also named multivalued logic) represents a way of working with uncertainty that characterize the belonging to a multitude. Even if the word fuzzy means indistinct, blurred, vague, imprecisely defined, the mathematical theory itself is precise. "Fuzzy" is merely a system property or a technical adjective (1).

The justifications for the necessity of developing the fuzzy systems rely on the fact that the real world is too complicated for precise description. Thus, approximations must be introduced in order to deal with reasonable systems models. Also, human knowledge becomes increasingly important and together with sensory information must be joined and incorporated in to useful final results (2).

As an observation, there are many situations in which trying to develop a system using crisp mathematical formulas yielded unacceptable results or were at least, cumbersome to develop.

Because fuzzy systems represents a way of resolving real problems with applications in modeling, control, classifications, and decisions a lot of progress was also made in the field of medical technique.

A fuzzy system was developed and tested in the detection of the cancer disease. The detection was made depending on the next nine attributes :

1. Clump Thickness
2. Uniformity of Cell Size
3. Uniformity of Cell Shape
4. Marginal Adhesion
5. Single Epithelial Cell Size
6. Bare Nuclei
7. Bland Chromatin
8. Normal Nucleoli
9. Mitoses

The detection (in this case a classifier with only two classes) was achieved with an error percent less than 5%.

MATERIAL AND METHODS

The difference between a crisp (non-fuzzy) set and a fuzzy set is related to the membership function. The membership function expresses the belonging to a specific multitude and generally speaking its range should be between 0 and 1 (2,3,4). Thus fuzzy systems must be viewed as a generalization of the crisp systems. In crisp systems the membership function may have the value 0 or 1 not the range [0,1].

A fuzzy system has a number of inputs that represent the premise information, a number of outputs that denote the inferred information and a base of rules that is the system core.

To compute the output of the system for a specific input one needs to define the fuzzifier method, the fuzzy proposition calculus, the implication used, the inference engine and finally the defuzzifier technique (5). The first operation in most applications with fuzzy systems is the interface between the real value and the fuzzy inference engine. This is called the fuzzifier and is a mapping from real value to a fuzzy set. A gaussian membership function best fit with reality and also the mathematical differentiability condition is achieved.

The rules are expressed as a conditional statement of the form:

If <Fuzzy Proposition1> THEN <Fuzzy Proposition2> (1)

Any system that utilizes fuzzy propositions can be decomposed in to a set of canonical rules. A canonical rule is expressed in the form:

If x_1 *is* A^l_1 and ... *and* x_n *is* A^l_n, THEN y *is* B_l (2)

The "and" operator for computing the membership function is usually interpreted as a multiplication operation.

In the next stage the implication must be computed. The rule expressed in formula 2 is interpreted (from classical propositional calculus) as an implication and is written in the form: FP1 ® FP2. Mamdami proposed a simple way of computing the implication based on the product formula.

$$\mu_Q(x,y) = \mu_{fp1}(x) \cdot \mu_{fp2}(y) \quad (3)$$

$\mu_Q(x,y)$ - is the implication membership function

$\mu_{fp1}(x), \mu_{fp2}(y)$ - are the fuzzy proposition membership functions

Next the inference must be defined. Modus Ponens is the most utilized inference rule. If one has a proposition A (premise) and an implication (that is also a proposition and is a part of the premise) A®B, then the proposition B (conclusion) must be inferred.

Having more than one rule activated at a moment more conclusions may appear. To take into account each rule conclusion all the information inferred by the system must be aggregated.

The final block, named the defuzzifier, realizes the interface between the fuzzy set and the real value. The task of this final operation is to specify the real point in the output domain V that best represents the final fuzzy set.

Trying to compute a global formula taking into account these operations like fuzzifier, proposition calculus, implication, inference engine and defuzzifiers leads to a cumbersome mathematical expression. A simplified formula may be obtained by applying elementary operations like algebraic product and sum.

To train the network the back-propagation (BP) method can be applied (1,4,6). Because BP is based on the gradient descent direction the system function must be differentiable. As a result the Gaussian membership function was preferred

RESULTS

The fuzzy system will work like a classifier inferring the type of cancer. The number of patterns was 683 divided in two groups. A training group was made by 499 patterns and the second group used for testing was made up of 184 patterns. Usually a proportion of 1/4 or 1/3 exists between the training and testing examples.

The number of rules for the system was settled at 5, because this was the minimum number from which the classifier obtains good results. There are no reasons to increase this number, as the error is the same. A large number of rules denote a complex system and more time need in computation and also in learning and in inferences.

For either input the minimum value was set to 1 and the maximum value was set to 10. In this way the weight of any input is the same. This is usual usefully for neural network systems. For our system that works with rules and the connection between input and output is made up by fuzzy implication, there are no restrictions on the working interval of any input variable.

The misclassification of 5% is achieved after the system training. This is a good result and the aim of processing the data was realized.

DISCUSSION

For system training a set of pairs (input, output) denoted (xp, dp) and named patterns were utilized. The error function is a measure of the distance between the system output and the desired output (output pattern).

The aim of the training procedure is to minimize the error function. In accordance with BP, the system parameter y^l must be adjusted every iteration with a value proportional to the negative direction of the error gradient (1,2).

$$y^l(k+1) = y^l(k) - \alpha \cdot \left.\frac{\partial e}{\partial y^l}\right|_k \quad (4)$$

Where k is the time moment (step of training); l is the rule number; a is the learning rate - which has a significant influence on the training speed and also on the algorithm convergence.

The procedure may be stopped if the error is less than an accepted value or after a predefined number of trainings. The gradient descent procedure is sensitive to a local minima trap. Falling at a moment in a local minimum, the algorithm must have

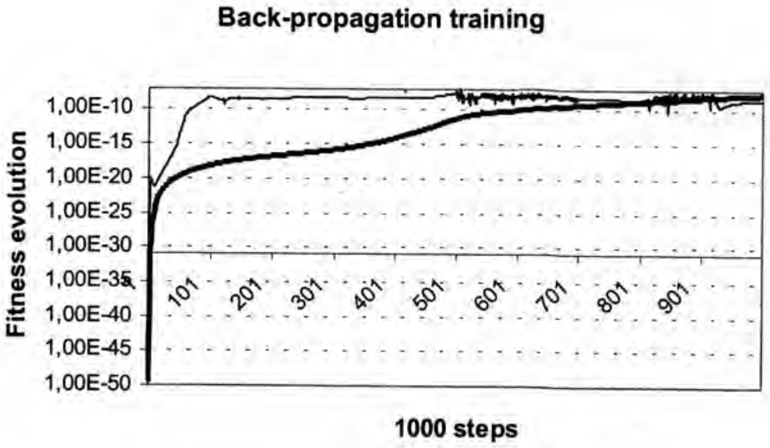


Fig. 1. Fitness evolution during training

enough "energy" to jump over and continue the optimization. This is equivalent to paying much attention to the learning rate a that must be dynamically changed. The gradient descent procedure is also sensitive to the initial start set point.

There are two ways to improve the system convergence:

1 - The learning rate must be large at the beginning (to have sufficient energy to leave the local minimum trap) and must be lowered in time in order to get a soft adjustment near the end.

2 - The parameter adjustment must also depend on mix values of the alteration on the last steps. Thus a momentum element must be involved in the parameter tuning.

Even with the improvements made, the system may be blocked at a specific moment on a local minima trap. If so the training procedure must be restarted with a new initialization of the weights.

Fig. 1 presents the fitness evolution during 1000 training steps. Depending on the training step value the fitness evolution will have different slope.

The thick line represents the fitness evolution for $\alpha = 0.7$ and for the thin line $\alpha = 1.5$. The slope of the curve depends proportionally with the α value.

CONCLUSIONS

The fuzzy system manages to realize a good classification after a success training procedure. The rules were deduced and learned from the learning set. There are only empirical opinions on defining the rules number. Also this number may be optimized with a specific method, but the time needed will be much increased. It is necessary to mention that training may fail because the back-propagation procedure does not ensure the achievement of the best solution. Thus the training algorithm must be restarted.

REFERENCES

1. Principe JC, Euliano NR, Lefebvre WC. *Neural and Adaptive Systems Fundamentals Through Simulations*. Boston: John Wiley&Sons, 2000.
2. Wang LX. *A course in fuzzy systems and control*. New York: Prentice Hall International, 1997.
3. Kosko B. *Fuzzy engineering*. New York: Prentice Hall International, 1997.
4. Dumitrescu D, Costin H. *Reţele neuronale teorie şi aplicaţii*. Bucureşti: Teora, 1996.
5. Zimmerman HJ. *Fuzzy set Theory and its Applications*. Kluwer Academic Publishers, 1995.
6. Fa-Long L, Unbehauen R. *Applied Neural Networks for Signal Processing*. Cambridge: University Press, 1998.

NOUTĂŢI

GLICOZIDA ACILATĂ A FLAVANOLULUI DIN SEMINŢELE DE *PSIDIUM GAUIJAVA*

Compuşii polifenolici şi variatele clase de flavonoide sunt larg distribuite în familia Myrtaceae. Frunzele şi florile de *Psidium gauyava* arată un înalt grad de activitate antibacteriană. Investigaţiile asupra seminţelor au dus la izolarea a nouă compuşi fenolici şi componenţi flavonici de tipul acizilor elagic, galic, cafeic şi a unui nou compus cvercetin-3-O-â-D-(2"-O-galoil glucozida)-4'-vinilpropionat. Lucrarea se ocupă de elucidarea structurii noului compus derivat de cvercetol, a cărui evaluare farmacologică a arătat o activitate inhibitorie semnificativă asupra liniilor celulare leucemice P388 (Michael HN, Salib JY, Ishak MS. Acylated flavonol glycoside from *Psidium gauijava L.* seeds, *Die Pharmazie* 2002; 57, 12: 859-861).

Andreia Corciovă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

INVESTIGAREA CONSUMULUI DE ALCOOL LA UN LOT DE ADULŢI HIPERTENSIVI

L.L. Indrei[1], Elena-Mihaela Cărăuşu[2], Anca Indrei[3], Carmen Biru[2], Al.D. Ciochină[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Igiena Alimentaţiei
2 Disciplina de Management Sanitar
3 Disciplina de Anatomie şi Embriologie
Facultatea de Bioinginerie Medicală
4. Disciplina de Fiziologie

ALCOHOL INTAKE ASSESSMENT IN A GROUP OF HYPERTENSIVE ADULTS (Abstract): The assessment was realised in order to obtain data for a local intervention program for preventing primary hipertension in young adults through an education program. 269 persons, of both sexes, were investigated. The frequence of elevated blood pressure values is 11.2% and the prevalence of arterial hipertension is 8.73%. The frequence of alcohol consumers is different according to gender (18.6% for male and 3.4% for female). **Key words**: HYPERTENSION, ALCOHOL INTAKE

Studiile clinice şi experimentale realizate până în prezent nu au reuşit elucidarea completă a etiologiei bolilor cardiovasculare. Studiile epidemiologice prospective, efectuate pe scară largă în lume au demonstrat însă existenţa unei asocieri semnificative între caracteristici observate la un anumit moment dat în timp la subiecţi aparent sănătoşi şi incidenţa ulterioară a cardiopatiei ischemice la aceeaşi indivizi. Aceste trăsături sau caracteristici ale subiecţilor ce pot fi utilizate pentru a prezice probabilitatea unui individ de a face boala au fost denumite cu termenul generic de *factori de risc*. Conceptul de factor de risc nu implică în mod necesar o relaţie cauzală directă ci afirmă existenţa unei asociaţii între manifestările clinice şi variabilele de risc independente care interacţionează.

Conceptul de factor de risc aduce în prim plan ideea „cauzalităţii epidemiologice", ca fenomen ce precede îmbolnăvirea, fără a se putea decela un agent etiologic discret. Existenţa de modele matematice ce încearcă cuantificarea riscului biologic nu implică conceptul de cauzalitate. Modelul factorilor de risc este util pentru că permite predicţii pornind de la asocierile epidemiologice observate. Prezenţa asocierii este credibilă dacă se are în vedere existenţa unei semnificaţii statistice pentru datele analizate, validarea datelor de risc relativ prin alte studii, interrelaţii biologice plauzibile între variabilele testate ş.a.

Criticile aduse modelului factorilor de risc privesc în primul rând faptul că asociaţiile epidemiologice şi valorile riscurilor relative nu sunt absolute pentru toate populaţiile sau pentru toţi indivizii. De asemenea, interacţiunea între diferiţii factori de risc modulează efectul final. Construirea acestui model nu neagă rolul predispoziţiei genetice. Efectele independente ale diferiţilor factori de risc sunt aditive, forţa unui anumit factor de risc fiind influenţată de prezenţa sau respectiv absenţa altor factori de risc. Conceptul de factor de risc nu este negat de incapacitatea de a prezice riscul în populaţii diferite, deoarece la nivelul acestora pot opera şi alţi factori, posibil protectori.

Acest concept permite modificarea istoriei naturale a bolii prin acceptarea ideii că influenţe nefavorabile din mediu pot influenţa sănătatea, precum şi că înlăturarea acestora poate influenţa favorabil incidenţa şi respectiv evoluţia bolii.

SCOPUL ŞI OBIECTIVELE STUDIULUI

Cercetarea a fost realizată cu scopul de a culege informaţii absolut necesare pentru fundamentarea şi formularea unui program local de intervenţie destinat prevenirii primare a hipertensiunii arteriale la adulţii cu vârste cuprinse între 25-44 ani şi controlului bolilor cardiovasculare (în general şi în mod deosebit a hipertensiunii arteriale) la nivel comunitar, program ce are în vedere educaţia populaţiei pentru combaterea consumului excesiv de alcool.

În vederea atingerii scopului propus s-au urmărit două obiective specifice:

- pe de o parte evaluarea prevalenţei reale a hipertensiunii arteriale la populaţia tânără din mediul industrial,
- pe de altă parte invesigarea consumului de alcool la lotul luat în studiu.

S-a ales oraşul Vaslui datorită nivelului scăzut socio-economic al populaţiei şi concentrării maxime a factorilor de risc la nivel populaţional, care au determinat în anul 2000 una din cele mai ridicate valori ale incidenţei (cazuri noi) afecţiunilor cardiovasculare. Trebuie de menţionat că dintre factorii de risc deja cunoscuţi şi incriminaţi în producerea bolilor cardiovasculare la nivelul populaţiei au acţionat cu maximă intensitate stress-ul (familial, ocupaţional sau indus de pierderea locului de muncă), alcoolismul, fumatul, lipsa activităţii fizice deteriorarea profundă a alimentaţiei ş.a.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost organizat urmărind metodologia studiilor descriptive transversale pentru bolile cronice, instrumentul de lucru fiind un chestionar standardizat, adaptat pentru populaţia ţării noastre. Persoanele cărora li s-a administrat chestionarul au fost selecţionate după un screening al tensiunii arteriale şi a examenului medical periodic fiind reţinute în final în studiu 269 subiecţi, vârsta medie a lotului fiind de 37,2 ani cu diferenţe între cele două sexe şi anume: 36,1 ani la sexul feminin şi 38,3 ani la sexul masculin. Au fost urmărite două grupe de vârstă decinale: 25-34 ani şi 35-44 ani pentru ambele sexe. La începerea studiului fiecărui participant i s-a cerut consimţământul de a fi cuprins în studiu cu menţiunea confidenţialităţii datelor care se vor culege. Chestionarul administrat a cuprins o serie de întrebări privind consumul de alcool.

Prelucrarea computerizată a datelor s-a realizat cu programul specializat Statistica pentru calcularea valorilor medii, deviaţiilor standard, a prevalenţei şi intervalelor de încredere conform normelor biostatistice recomandate pentru studiile transversale de cardiologie preventivă.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Structura lotului studiat. Au fost luate în studiu 269 subiecţi cu valori tensionale ridicate (tab. I). Dintre acestea 67 persoane (24,9%), reprezentau cazuri noi de boală.

În ceea ce priveşte starea civilă a lotului studiat s-a constatat că: 59,6% erau căsătorite; 14,2% necăsătorite; 14,4% divorţate; 11,8% concubini.

În ceea ce priveşte mediul de reşedinţă a persoanelor investigate s-a constatat că: 65,4% dintre subiecţi aveau domiciliul în mediul urban; 34,6% dintre subiecţi proveneau din mediul rural (navetişti).

TABELUL I
Structura pe sexe şi grupe de vârstă a lotului studiat

Grupa de vârstă	**Masculin** (nr.)	**Feminin** (nr.)	**Total** (nr.)
25-34 ani	41	59	100
35-44 ani	90	79	169
total	131	138	269

Analizând structura lotului studiat după nivelul instrucţiei şcolare s-a constatat că: majoritatea aveau studii medii, 50,8%; 8,7% aveau studii postliceale, de maiştri, calificări ş.a.; 6,3% aveau studii superioare; 34,2% aveau studii gimnaziale şi primare.

Consumul de alcool a fost apreciat prin declararea consumului de bere, vin şi respectiv alcoluri tari din ultimele 7 zile, aceasta, în special, pentru a evita întrebări directe privind consumul „obişnuit" de alcool, precum şi pentru a include în studiu perioada de sfârşit de săptămână, când, în mod obişnuit, consumul de alcool este mai mare. În calculul cantităţii de alcool consumată/zi s-a considerat că berea conţine 4% alcool pur, vinul 10% şi băuturile tari 35% alcool pur. Prevalenţa subiecţilor care consumă zilnic alcool este mai mare la sexul masculin, fiind per total de 18,58% (faţă de 3,4% femei), constatându-se o prevalenţă maximă la grupa de vârstă 35-44 ani, urmată de cea 25-34 ani, deci consumul maxim de alcool se petrece la vârste tinere, fapt care se observă şi la femei (fig. 1).

Dacă frecvenţa bărbaţilor hipertensivi care beau zilnic peste 50 de ml de alcool este de doar 7,59% şi a celor care beau peste 100 ml alcool/zi este de 6,50% trebuie de menţionat totuşi că media zilnică a cantităţii de alcool consumată de bărbaţii hipertensivi este de 80,5 ml, cantitate care este suspectată de a produce cardiomiopatia dilatativă. Interesant de menţionat este faptul că o mare parte a bărbaţilor hipertensivi consumatori de alcool au fost de puţin timp diagnosticaţi cu HTA.

Alcoolul consumat provine în cea mai mare parte din bere 20,20%, vin 49,10%, 31,70% din băuturi alcoolice tari, între sexe se constată diferenţe semnificative privind preferinţa sexului feminin pentru bere şi a sexului masculin pentru băuturile tari şi vin.

Comparând unele caracteristici la hipertensivii băutori şi nebăutori constatăm că băutorii sunt semnificativ mai tineri la ambele sexe, dar la sexul feminin consumul de alcool se corelează pozitiv cu fumatul şi consumul excesiv de cafea şi zahăr.

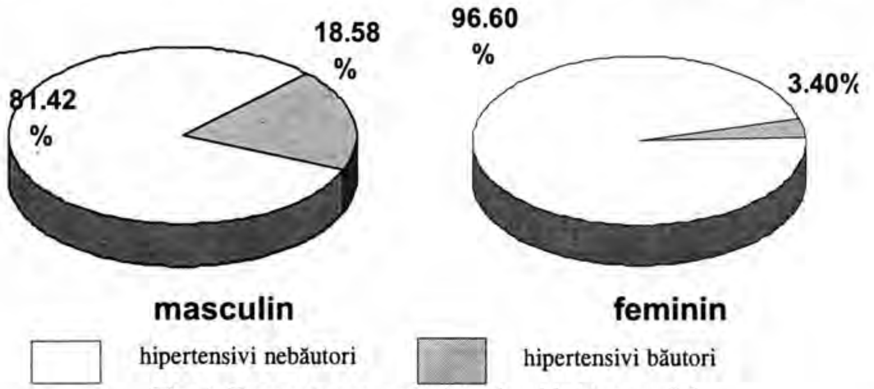


Fig. 1. Frecvenţa consumului de alcool la hipertensivi

Conştientizarea bolii. Din cei 269 subiecţi, luaţi în studiu majoritatea (56,8%), declară că se ştiu bolnavi, au informaţii despre boală şi sunt conştienţi de aceasta şi 24,9% nu s-au ştiut bolnavi până în momentul de faţă, iar restul, 18,3%, au declarat că sunt conştienţi că au valori tensionale ridicate în circumstanţe deosebite (stress, căldură). Din acestă ultimă categorie ponderea persoanelor conştiente de valorile tensionale mari este mai ridicată la sexul feminin, 10,3%, faţă de 8,0% la masculin,.

Dintre persoanele hipertensive conştiente de boală 86,0% au declarat că îşi măsoară tensiunea arterială de cel puţin două ori pe an, şi 30,8% că au făcut în ultima lună, tratament antihipertensiv recomandat de medic.

Analizând pe ansamblu lotul de subiecţi cu valori tensionale ridicate s-a constatat că frecvenţa acestor valori este de 11,2%, iar prevalenţa hipertensiunii arteriale efective este 8,73%. Tabelul II prezintă sintetic, pe sexe şi grupe de vârstă, prevalenţa hipertensiunii arteriale.

Diferenţele constatate la sexul masculin între cele două grupe de vârstă luate în studiu nu sunt semnificative statistic pentru pragul de semnificaţie statistică 0,05.

Prevalenţa HTA$_2$ efectivă este mai mare la sexul masculin, 7,42%, faţă de feminin, 6,47%, dar această diferenţă nu este semnificativă statistic pentru pragul de semnificaţie de 0,05.

TABELUL II

Prevalenţa hipertensiunii arteriale, pe sexe şi grupe de vârstă

Sexul	**Grupa de vârstă**	**n**	**HTA$_1$ (%)**	**HTA$_2$ (%)**
masculin	25-34 ani	41	13,2	6,11
	35-44 ani	90	12,8	8,73
	25-44 ani	131	12,9	7,42
feminin	25-34 ani	59	10,1	6,00
	35 44 ani	79	9,8	6,93
	25-44 ani	138	9,9	6,47

HTA$_1$ = TAS > 160 mm Hg sau TAD > 95 mm Hg

HTA$_2$ = TAS > 160 mm Hg sau TAD > 95 mm Hg sub medicaţie antihipertensivă

TABELUL III

Tensiunea arterială sistolică şi diastolică la lotul de hipertensivi studiat (valorile medii, deviaţia standard - D.S. şi intervalul de încredere - I.C.)

sexul	**măsurătoarea**	**25-34 ani**	**35-44 ani**	**media**	**D.S.**	**I.C.**
masculin	TAS$_1$	160,9	177,1	169,8	10,4	160,6-170,1
	TAS$_2$	176,2	180,3	178,4	11,6	176,1-179,7
	TAS	169,8	179,2	175,5	11,2	166,1-180,4
feminin	TAS$_1$	160,5	170,9	165,9	9,8	160,4-171,2
	TAS$_2$	175,5	179,5	177,0	10,9	174,8-180,1
	TAS	173,9	176,8	175,7	11,1	173,1-177,0
masculin	TAD$_1$	80,6	85,5	84,5	6,0	80,3-86,1
	TAD$_2$	85,6	89,1	87,9	7,5	85,0-88,1
	TAD	84,8	87,3	86,7	7,8	84,2-88,2
feminin	TAD$_1$	77,5	81,9	79,2	8,9	77,2-82,5
	TAD$_2$	83,8	86,6	85,2	7,7	83,5-87,1
	TAD	80,9	85,3	83,2	8,2	80,5-86,0

HTA$_2$ HTA$_1$ = TAS$_1$ > 160 mm Hg sau TAD > 95 mm Hg

= TAS$_2$ > 160 mm Hg sau TAD > 95 mm Hg sub medicaţie antihipertensivă

TABELUL IV

Prevalenţa obezităţii

caracteristica	**masculin**		**feminin**	
	hipertensivi	**normotensivi**	**hipertensivi**	**normotensivi**
obezitate (%)	32,3	12,4	44,1	25,9
mediu urban (%)	30,6	69,4	25,0	75,0

TABELUL V

Valoarea medie şi intervalul de încredere a indicelui de masă corporală (BMI) la lotul investigat

	masculin				**feminin**			
	25-34 ani		**35-44 ani**		**25-34 ani**		**35-44 ani**	
	media	I.C.	media	I.C.	media	I.C.	media	I.C.
BMI	26,7	26,6-28,3	27,9	27,1-28,7	27,1	26,9-27,4	29,3	29,1-29,5

TABELUL VI

Frecvenţa supraponderabilităţii la subiecţii hipertensivi investigaţi

	masculin		**feminin**	
	25-34 ani	**35-44 ani**	**25-34 ani**	**35-44 ani**
Frecvenţa (%)	25,2	27,1	24,7	27,4

Tensiunea arterială a fost măsurată de două ori la aceeaşi persoană la interval de 24 de ore între măsurători şi în aceleaşi condiţii.

Tabelul III redă sintetic valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice la lotul de persoane hipertensive luat în studiu.

Greutatea medie a lotului de subiecţi hipertensivi luaţi în studiu a fost de 79,0 kg la sexul masculin şi 69,6 kg la sexul feminin, iar talia medie a fost de 170,1 cm la bărbaţi şi de 159,4 cm la femei. Prevalenţa obezităţii la subiecţii hipertensivi comparativ cu cei normotensivi este redată sintetic în tabelul IV.

Am considerat ca fiind obeze persoanele cu un indice de masă corporală BMI > 30; valoarea medie a indicelui de masă corporală la intreg lotul de subiecţi hipertensivi studiat a fost de 27,1 kg/m^2 sexul masculin şi de 28,2 kg/m^2 la sexul feminin. Valorile medii mari ale BMI sunt confirmate de prevalenţa ridicată a obezităţii la ambele sexe, 32,3% la bărbaţii hipertensivi şi 44,1% la femeile hipertensive (tab. V).

În tabelul VI se prezintă sintetic frecvenţa supraponderabilităţii la ambele sexe, definită în intervalul BMI > 27,1 şi BMI < 30,0 kg/m^2 pentru sexul masculin şi în intervalul BMI > 28,2 şi BMI < 30,0 kg/m^2 pentru sexul feminin.

Privind în ansamblu lotul de subiecţi hipertensivi luat în studiu se poate observa că doar o mică parte dintre aceştia au o greutate corporală normală pentru sexul şi grupa de vârstă corespunzătoare (41,5% la sexul masculin şi 29,2% la feminin).

CONCLUZII

Din analiza rezultatelor studiului realizat se pot contura câteva concluzii:

- hipertensiunea arterială la grupa de vârstă 25-44 ani prezintă o prevalenţă relativ redusă, 11,2% dintre persoanele incluse în studiu având valori tensionale crescute (HTA$_1$) şi 8,7% fiind identificate cu HTA$_2$

(valori tensionale ridicate sub medicaţie antihipertensivă), dar îngrijorător este numărul de cazuri noi de boală depistate cu ocazia acestui studiu (67);

- dintre subiecţii cu valori tensionale ridicate luaţi în studiu 56,8% au declarat că se ştiau bolnavi la data începerii studiului, 30,8% că au făcut tratament antihipertensiv în ultima lună şi că au avut informaţii despre boală de la medicul de familie/întreprindere care îi tratează;
- frecvenţa hipertensivilor consumatori de alcool este mai mare la sexul masculin, 18,6%, faţă de numai 3,4% la sexul feminin;
- dintre hipertensivii de sex masculin consumatori de alcool 6,5% beau zilnic peste 100 ml alcool, 7,6% beau zilnic între 50-100 ml de alcool;
- hipertensivii obezi investigaţi preferă berea şi vinul în timp ce normoponderalii preferă alcoolurile tari;
- deşi consumul de alcool la sexul feminin este semnificativ mai redus decât la sexul masculin trebuie de specificat că se asociază semnificativ cu fumatul, consumul de cafea în exces şi preferinţa pentru zahăr şi dulciuri; la sexul feminin se realizează astfel o cumulare a factorilor de risc pentru HTA.
- prevalenţa obezităţii este destul de ridicată, 32,3% dintre bărbaţii hipertensivi investigaţi fiind obezi şi 44,1% dintre femeile hipertensive investigate fiind obeze; prezenţa obezităţii se asociază semnificativ cu hipertensiunea arterială;
- frecvenţa persoanelor supraponderale hipertensive este la fel de ridicată, 26,1% la sexul masculin şi 26,4% la sexul feminin;
- privind în ansamblu 58,4% dintre bărbaţii hipertensivi investigaţi şi 70,5% dintre femeile hipertensive au depăşit greutatea normală pentru sexul şi vârsta respectivă; de menţionat este faptul că puţini hipertensivi din grupa de vârstă 25-44 ani au o greutate normală.

BIBLIOGRAFIE

1. Edwards JWR et al. The primary prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1995; 332, 26: 1758-1766.
2. Franklin SS, Weber AM. Measuring hypertensive cardiovascular risk: the Vascular Overload Concept. Am Heart J 1994; 128: 793-803.
3. Gutzwiller F, Keil U, Tuomilehto J. Societal and community effects on blood pressure. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Laragh JH, Brenner BM editors. New York: Raven Press Ltd, 1990, 147-157.
4. Hâncu N, Căpâlneanu R et al. *Factori de risc cardiovasculari*. Cluj-Napoca: Ed. DiabMan, 1995.
5. Kannel WB, Cupples LA. Regional obesity and risk of cardiovascular disease - The Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44 (2): 183-191.

SPECTROFOTOMETRIA ÎN DOMENIUL VIS UTILIZATĂ LA DETERMINAREA CANTITATIVĂ A IODURII DIN PRODUSE ALIMENTARE DE ORIGINE ANIMALĂ

Marilena Onofrei, V. Năstase, V. Dorneanu, Florica Dima, Maria Vasilescu, F.M. Musteaţă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie

VIS SPECTROPHOTOMETRY USED FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF IODIDE IN FOOD PRODUCTS OF ANIMAL ORIGIN (Abstract): The spectrophotometric method used in dozing the iodides in the water, has been studied in order to use it in determining the iodides in a series of food products. This method is based on the catallysed reduction of the iodide of Ce^{4+} by the arsenious acid. In order to determine the iodide in several food products of animal origin (eggs, milk and meat), the sample is first treated with a concentrated KOH solution and is maintained on a water bath until is obtained a residue; this is then subjected to calcination at temperatures of 500-600oC until a perfectly white ash is obtained. After cooling, the ash is dissolved in water, concentrated H_2SO_4 is added and is completed with water up to a certain volume. The thus obtained solution is used for determination of the iodide in food, according to the method described above. The content of iodide (µg%) have been calculated with the relation deduced from the equation of the regression line delinated in VIS at 459 nm. The method is selective and the procedure is widely applicable to the determination of iodide in different food products of animal origin. **Key words**: IODIDE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION, FOOD SAMPLES

Iodul este un microelement esenţial pentru om şi animale. Bolile determinate de deficienţa de iod variază de la cea mai severă formă reprezentată de cretinismul endemic (retardare fizică şi intelectuală, tulburări motorii spastice rigide, surditate, mutism), până la guşa endemică şi o serie de boli psihice, mai puţin severe (1,2).

Pentru evitarea apariţiei guşei endemice, ca boală tipică a deficienţei de iod, alimentele trebuie să conţină cel puţin 100 µg% din acest element. Aportul de iod pentru organism este asigurat, în proporţie de 80-90% de alimente.

În multe ţări ale lumii, pentru a asigura aportul optim de iod pentru organism, se apelează la introducerea iodului în apă sau în alimente (sarea de bucătărie, uleiul de soia, uleiul de nuci, unele dulciuri) constituind *„fortificarea cu iod"*; se utilizează iodura de potasiu, iodatul de potasiu, iodatul de calciu. În ţara noastră se practică adăugarea în sarea de bucătărie a iodatului de potasiu, în concentraţie de 15-25 mg/Kg.

Cele mai bune surse de iod sunt produsele marine (peşte, scoici, creveţi, alge marine etc.) şi legumele cultivate pe soluri bogate în iod. Laptele, carnea, ouăle au de asemenea cantităţi apreciabile de iod dacă animalele furnizoare primesc hrană cu un conţinut normal de iod.

Ţinând seama de faptul că cea mai mare parte din cantitatea de iod pătrunde în organism odată cu produsele alimentare, trebuie să se aibă în vedere deci şi rolul iodului din aceste produse în dezvoltarea guşei endemice (3,4).

Pornind de la observaţiile de mai sus neam propus să efectuăm un studiu ce are ca obiectiv determinarea iodului în surse de apă potabilă şi o serie de produse alimentare de origine animală din zona Moldovei, printr-o metodă spectrofotometrică în VIS, elaborată de noi (5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Reactivi :

Soluţie apoasă KOH 56%.
Soluţie apoasă NaCl 20%.
Soluţie apoasă H_3AsO_3 2,5x10^{-2} M.
Soluţie apoasă $Ce(NH_4)_4(SO_4)_4 \cdot 4H_2O$ 3x10^{-2} M.
Soluţie apoasă $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ 1,5%.
Soluţie apoasă KSCN 4%.
H_2SO_4 concentrat.

Aparatură :

Ultratermostat tip Memmert.

Spectrofotometrul cu arie de diode Hewlett Packard 8453 UV-VIS.

Metodă :

Spectrofotometria în VIS, reacţia de reducere a ceriului tetravalent de către acidul arsenios, catalizată de ionul iodură, λ_{max} = 459 nm (5).

Mod de lucru :

Oul cântărit şi omogenizat, s-a tratat cu soluţie KOH 56%, după care s-a încălzit pe baie de apă, până la obţinerea unui reziduu de culoare portocalie.

Laptele de asemenea cântărit, s-a tratat cu soluţie KOH 56% şi apoi s-a încălzit pe baie de apă, până la obţinerea unui reziduu de culoare brun închis.

Carnea, tocată mărunt şi cântărită cu exactitate, se tratează cu soluţie KOH 56% şi se încălzeşte de asemenea, pe baie de apă, până la obţinerea unui reziduu a cărui culoare variază de la portocaliu la brun roşcat, în funcţie de tipul de carne luat în lucru (pui, vită, porc, peşte).

Porţiuni din reziduul obţinut după procedeul descris mai sus, exact cântărite, sunt menţinute la temperatura de 150-200°C timp de 12 ore, după care sunt supuse calcinării la 500-600°C, până se obţine o cenuşă, în general de culoare albă ; aceasta se dizolvă în apă bidistilată, se adaugă H_2SO_4 concentrat până la pH acid şi se completează cu apă bidistilată până la un anumit volum.

Din soluţia astfel obţinută, se iau porţiuni de 10 ml peste care se adaugă 1ml soluţie NaCl 20%, 0,5 ml soluţie H_3AsO_3 2,5x10^{-2}M şi 0,5 ml H_2SO_4 concentrat. Probele şi soluţia de $Ce(NH_4)_4(SO_4)_4 \cdot 4H_2O$ 3x10^{-2}M se aduc într-un ultratermostat la 30°C ; se adaugă apoi 1 ml soluţie Ce^{4+}şi se măsoară cu exactitate timpul de reacţie (30 minute). Se opreşte reacţia prin adăugarea de 1ml soluţie $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ 1,5%, se agită până dispare culoarea galbenă a soluţiei şi apoi se adaugă 1 ml soluţie KSCN 4%. Probele se menţin în continuare timp de 1 oră, la temperatura de 30°C ; se aduc apoi la temperatura camerei şi se măsoară absorbanţa la λ_{max} = 459 nm.

TABELUL I

Date privind concentraţiile iodului determinate prin spectrofotometria în VIS, (reacţia Ce^{4+}-As^{3+}-I^-), în produse alimentare de origine animală

Produs	Absorbanţa medie (n = 3)	Concentraţie iodură μg%
OU	2,6227	1,5871
	2,7448	0,3822
	2,4241	0,9985
LAPTE	1,8827	1,1973
	1,8300	1,3421
	2,9393	0,0525
CARNE	1,8677	3,0942
	1,7619	2,8463
	1,5817	1,5438

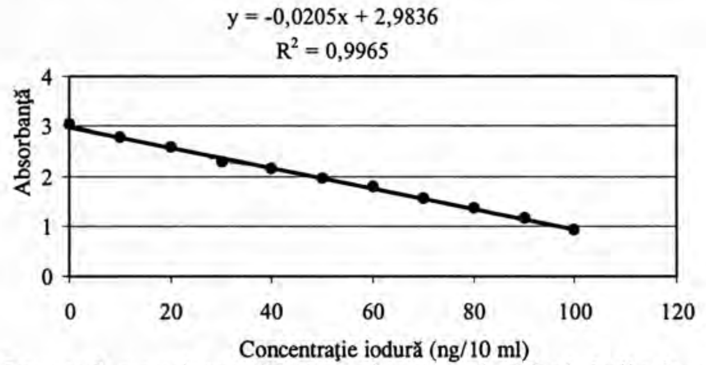


Fig. 1. Dreapta de regresie trasată la determinarea cantitativă a iodurii prin metoda spectrofotometrică în VIS (reacţia Ce^{4+}-As^{3+}-I^-)

TABELUL II

Date statistice privind conţinutul în iod a unor produse alimentare de origine animală, determinat prin metoda spectrofotometrică în domeniul VIS, λ_{max} = 459 nm

Produs alimentar	Nr. probă	Absorbanţa medie (n = 3)	Conţinut în iodură (μg%)	Date statistice α= 95% t_α =2,78
OU	1	2,6205	1,5968	$\overline{x}$= 1,58718 Sx= 0,05335 Cv = 3,36150 $S_{\overline{x}}$= 0,08386 A =1,5871 ± 0,0662
	2	2,6026	1,6763	
	3	2,6305	1,5531	
	4	2,6285	1,5619	
	5	2,6317	1,5478	
LAPTE	1	1,8564	1,3114	$\overline{x}$= 1,3375 Sx = 0,02301 Cv = 1,7210 $S_{\overline{x}}$= 0,01029 A=1,3375 ± 0,02858
	2	1,8058	1,3700	
	3	1,8278	1,3444	
	4	1,8300	1,3421	
	5	1,8489	1,3198	
CARNE	1	1,8606	3,1138	$\overline{x}$= 3,09424 Sx = 0,02183 Cv = 0,70557 $S_{\overline{x}}$= 0,00976 A = 3,0942 ± 0,2710
	2	1,8728	3,0805	
	3	1,8639	3,1049	
	4	1,8624	3,1093	
	5	1,8789	3,0627	

Legendă : $\overline{x}$ = media aritmetică a tuturor rezultatelor experimentale ; Sx = deviaţia standard ; $S_{\overline{x}}$= eroare medie pătratică ; Cv = coeficient de variaţie ; A = rezultatul final (intervalul de încredere) ; α = probabilitate ; t_α = criteriul Student = 2,78.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Conţinutul în iodură, exprimat în μg% produs consumabil, s-a calculat cu ajutorul relaţiei dedusă din ecuaţia dreptei de regresie (fig. 1), trasată pentru domeniul VIS, λ_{max} = 459 nm :

$$\mu g\,\%\ iod = \frac{0{,}25 \cdot (a - A) \cdot m'}{b \cdot m \cdot m''}$$

sau

$$\mu g\,\%\ iod = \frac{0{,}25 \cdot (2{,}9836 - A) \cdot m'}{0{,}0205 \cdot m \cdot m''}$$

în care :

A = absorbanţa citită la λ_{max} = 459 nm ;

b = termenul liber din ecuaţia dreptei de regresie (0,0205) ;

a = panta dreptei de regresie (2,9836) ;

m = masă produs luată în lucru ;

m' = masa reziduului obţinut ;

m" = masă reziduu calcinat ;

0,25 = factor de transformare.

Rezultatele experimentale obţinute sunt prezentate în tabelul I şi reprezintă media determinărilor spectrofotometrice (n = 3), la λ_{max} = 459 nm.

Validarea metodei s-a realizat pe un număr de câte 5 probe cântărite cu precizie, pentru fiecare tip de produs analizat, la λ_{max} = 459 nm (6).

Datele statistice privind conţinutul în iod al produselor analizate, determinat prin metoda spectrofotometrică elaborată de noi, sunt prezentate în tabelul II.

Valorile parametrilor statistici, obţinuţi la determinarea iodului prin metoda propusă, din diverse produse alimentare de origine animală, indică o bună sensibilitate, reproductibilitate şi precizie a metodei.

Reproductibilitatea şi repetabilitatea metodei cât şi precizia rezultatelor obţinute, pentru cele 5 probe luate în lucru, sunt indicate de valorile de ordinul 10^{-2} ale deviaţiei standard (S_x) şi ale erorii medii pătratice ($S_{\bar{x}}$).

Intervalul A, în care se încadrează valoarea adevărată a concentraţiilor determinate a fost calculat pentru o probabilitate α=95% şi o valoare t_α criteriului Student egală cu 2,78 pentru patru grade de libertate, k=n-1. Se constată că intervalul este îngust, variaţia ± apărând la prima sau a doua zecimală.

CONCLUZII

- A fost determinat conţinutul în iod din produse alimentare de origine animală (ou, lapte, carne), prin metoda spectrofotometrică în VIS, reacţia Ce^{4+}-As^{3+}-I^-, elaborată de noi.
- S-a stabilit relaţia de calcul a conţinutului în iod, exprimat în μg% produs consumabil. În acest scop a fost utilizată ecuaţia dreptei de regresie stabilită pentru domeniul VIS, la λ_{max} = 459 nm.
- Metoda elaborată a fost validată pe un număr de cinci probe din fiecare produs luat în lucru.
- Valorile parametrilor statistici obţinuţi la determinarea cantitativă a iodului din produsele luate în lucru, au evidenţiat o bună sensibilitate, reproductibilitate şi precizie a metodei elaborate.

BIBLIOGRAFIE

1. Thilly JB, Vanderpas N, Bebe K et al. Iodine deficiency, other trace elements, and goitrogenic factors in the etiopathogeny of iodine deficiency disorders. *Biol Trace Elem Res* 1992 ; 32 : 229-243.
2. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994 ; 4 : 107-128.
3. Năstase V. Microelemente din mediul extern şi importanţa lor igienico - sanitară. *Rev Med Chir* 1966 ; 3 : 569-574.
4. Cuciureanu R. *Elemente de Igiena Mediului şi Alimentaţiei*. Iaşi : Ed. Junimea, 2002.
5. Onofrei M, Năstase V, Dima Fl, Dorneanu V, Vasilescu M, Musteaţă M. Development of a spectrophotometric method for the determination of trace amounts of iodine in water sample. 1st International Pharmaceutical Congres, Atena, Greece, 2001 ; Proceedings in CD-ROM.
6. Roman L, Bojiţă M, Săndulescu R. *Validarea metodelor de analiză şi control*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1998.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

CERCETĂRI ÎN SERIA METIL-XANTINELOR
SINTEZA ŞI CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ A UNOR 7-R-1,3-DIMETIL-XANTINE

Gh. Dănilă, Georgeta Rusu, Georgeta Ioana Alexandrescu, Lenuţa Profire
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Chimie farmaceutică

RESEARCHES ON METHYL-XANTHINE SERIES. XI. SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERIZATION OF SOME 7-R-1,3-DIMETHYL-XANTHINE DERIVATIVES (Abstract) : We have synthesized new xanthine compounds, derivatives of theophylline with various radicals in 7 position. The compounds have been characterized by molecular formula, weight, yield and melting point. The synthesized xanthine derivatives have been purified by repeated crystallizations from various organic solvents. Their chemical structure was confirmed by IR spectroscopy. **Key words** : THEOPHYLLINE, 7-(2,3-EPOXI-PROPIL)-1,3-DIMETHYL-XANTINE,7-R-1,3-DIMETHYL-XANTHINE

Compuşii cu structură xantinică, îndeosebi teofilina şi derivaţii săi sunt deosebit de importanţi prin utilizările lor terapeutice în principal la nivel cardiovascular şi bronhopulmonar (1,2,3). În ciuda remarcabilelor proprietăţi farmacologice aceşti compuşi au ridicat o serie de probleme de ordin farmacocinetic şi farmacotoxicologic care au limitat utilizarea lor în terapeutică (4,5,6). Întrucât cauza problemelor de ordin farmacotoxicologic era lipsa selectivităţii de acţiune la nivel celular, prin modificări chimice adecvate s-a reuşit creşterea afinităţii şi selectivităţii fie pentru receptorii adenozinici fie pentru enzimele fosfodiesterazice, principalele sisteme efectoare responsabile de acţiunea farmacologică a derivaţilor xantinici (7,8,9,10). În scopul studierii influenţei radicalului din poziţia 7 asupra proprietăţilor farmacologice şi implicit asupra selectivităţii de acţiune au fost sintetizaţi noi derivaţi ai teofilinei substituiţi cu diverşi radicali în poziţia 7.

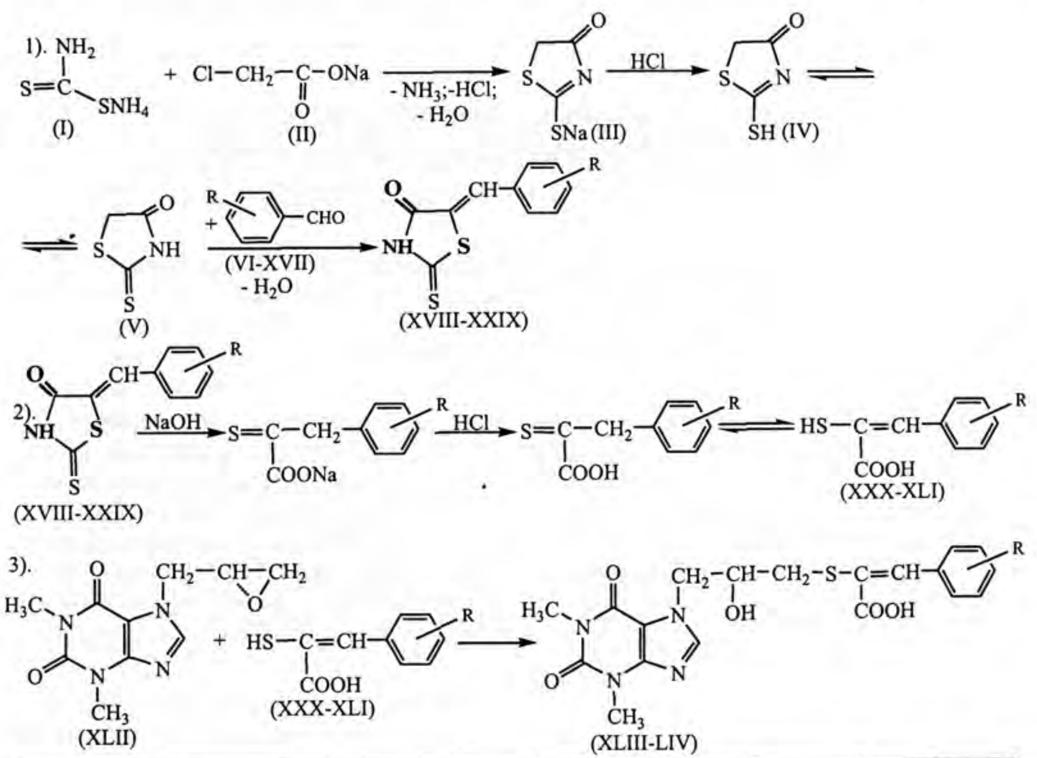
MATERIAL ŞI METODĂ

Compuşii 7-R-1,3-dimetil-xantinici au fost obţinuţi prin reacţia 7-(2,3-epoxi-propil)-1,3-dimetil-xantinei (XLII) cu diferiţi tioacizi (XXX-XLI) (fig. 1). Tioacizii corespunzători, substituiţi pe nucleul aromatic cu diferiţi radicali au fost obţinuţi prin reacţia ditiocarbamatului de amoniu (I) cu monocloracetatul de sodiu (II) şi tratarea 2-tioxo-4-oxo-tiazolidinei (V) rezultate cu diferiţi compuşi carbonilici (VI-XVII), urmată de hidroliza alcalină a intermediarilor formaţi (XVIII-XXIX).

Sinteza derivaţilor 5-R-benziliden-2-tioxo-tiazolidinici (XVIII-XXIX).

Sinteza derivaţilor 5-R-benziliden-2-tioxo-tiazolidinici s-a realizat printr-o reacţie de condensare între derivatul carbonilic corespunzător (VI-XVII) şi 2-tioxo-4-oxo-tiazolidina (rodanina) (V).

Pentru exemplificare redăm metoda de obţinere a 5-(2,5-dimetoxi-benziliden)-2-



Nr. compus	R	Nr. compus	R
VI,XVIII,XXX,XLIII	$-H$	XII,XXIV,XXXVI,XLIX	$-Cl$ (2)
VII,XIX,XXXI,XLIV	$-OCH_3$ (2)	XIII,XXV,XXXVII,L	$-Cl$ (2,4)
VIII,XX,XXXII,XLV	$-OCH_3$ (4)	XIV,XXVI,XXXVIII,LI	$-Cl$ (3,4)
IX,XXI,XXXIII,XLVI	$-OCH_3$ (2,3)	XV,XXVII,XXXIX,LII	$-NO_2$ (2)
X,XXII,XXXIV,XLVII	$-OCH_3$ (2,4)	XVI,XXVIII,XL,LIII	$-NO_2$ (3)
XI,XXIII,XXXV,XLVIII	$-OCH_3$ (2,5)	XVII,XXIX,XLI,LIV	$-NO_2$ (4)

Fig. 1. Sinteza derivaţilor 7-R-1,3-dimetil-xantinici

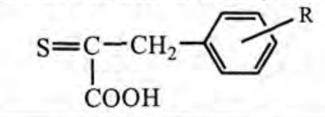
tioxo-tiazolidinei (XXIII): 11,207 g (0,0675 mol) 2,5-dimetoxi-benzaldehidă (XI) se suspendă în 7,5 ml amoniac 25%. Suspensia astfel obţinută se tratează cu o suspensie realizată din 6 g clorură de amoniu (0,112 mol), 12 ml apă şi 9 g (0,0675 mol) rodanină. După 4-5 minute de agitare amestecul de reacţie capată consistenţă solidă. Se triturează la mojar şi se toarnă peste 250 ml apă răcită la 0°C. Separă un precipitat microcristalin de culoare portocalie-intens, spre roşu care se filtrează la vid şi se usucă la temperatura camerei. Randament 19 g, p.t.=209-211°C.

Sinteza acizilor α-tio-β-aril-propionici (XXX-XLI).

Acizii α-tio-β-aril-propionici s-au obţinut printr-o reacţie de scindare în mediu bazic a 5-R-ben-ziliden-2-tioxo-tiazolidinelor corespunzătoare. Pentru exemplificare redăm me-toda de obţinere a acidului α-tio-β-(2,5-dimetoxi-fenil)-propionic (XXXV): 15,64 g (0,057 mol) 5-(2,5-dimetoxi-benziliden)-2-tioxo-tiazolidină se introduc

TABELUL I

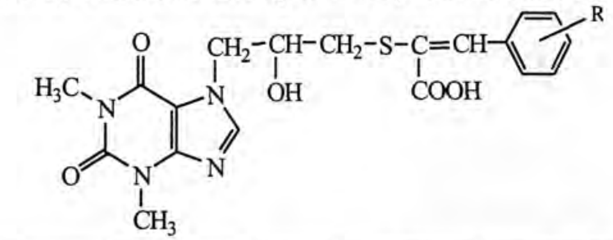
Caracteristicile fizico-chimice ale acizilor α-tio-β-aril-propionici (XXX-XLI)



R	Formula	M_r	η (%)	P.t. (°C)
$-H$	$C_9H_8O_2S$	180,23	95,1	128-130
$-OCH_3$ (2)	$C_{10}H_{10}O_3S$	210,26	65,28	148-150
$-OCH_3$ (4)	$C_{10}H_{10}O_3S$	210,26	70,50	179-181
$-OCH_3$ (2,3)	$C_{11}H_{12}O_4S$	240,28	68,54	103-105
$-OCH_3$ (2,4)	$C_{11}H_{12}O_4S$	240,28	72,85	132-135
$-OCH_3$ (2,5)	$C_{11}H_{12}O_4S$	240,28	56.28	115-117
$-Cl$ (2)	$C_9H_7O_2SCl$	214,67	66,46	> 360
$-Cl$ (2,4)	$C_9H_6O_2SCl_2$	249,10	93,28	80-82
$-Cl$ (3,4)	$C_9H_6O_2SCl_2$	249,10	29,18	195-198
$-NO_2$ (2)	$C_9H_7O_4SN$	225,23	74,35	218-220
$-NO_2$ (3)	$C_9H_7O_4SN$	225,23	68,24	258-260
$-NO_2$ (4)	$C_9H_7O_4SN$	225,23	82,75	272-274

TABELUL II

Caracteristicile fizico-chimice ale derivaţilor 7- R-1,3-dimetil-xantinici (XLIII-LIV)



R	Formula	M_r	η (%)	P.t. (°C)
$-H$	$C_{19}H_{20}N_4O_5S$	416,47	81,73	205-207
$-OCH_3$ (2)	$C_{20}H_{22}N_4O_6S$	446,50	53,80	128-130
$-OCH_3$ (4)	$C_{20}H_{22}N_4O_6S$	446,50	40,50	249
$-OCH_3$ (2,3)	$C_{21}H_{24}N_4O_7S$	476,52	49,20	145-147
$-OCH_3$ (2,4)	$C_{21}H_{24}N_4O_7S$	476,52	71,20	169-170
$-OCH_3$ (2,5)	$C_{21}H_{24}N_4O_7S$	476,52	62,71	87-90
$-Cl$ (2)	$C_{19}H_{18}O_5N_4SCl$	450,91	78,90	235-238
$-Cl$ (2,4)	$C_{19}H_{17}O_5N_4SCl_2$	485,34	65,90	148-150
$-Cl$ (3,4)	$C_{19}H_{17}O_5N_4SCl_2$	485,34	71,70	139-142
$-NO_2$ (2)	$C_{19}H_{19}O_7N_5S$	461,47	64,58	208-210
$-NO_2$ (3)	$C_{19}H_{19}O_7N_5S$	461,47	75,83	232-234
$-NO_2$ (4)	$C_{19}H_{19}O_7N_5S$	461,47	59,64	251-253

într-un flacon Erlenmeyer de 500 ml. Se adaugă 65 ml (0,29 mol) hidroxid de sodiu 15%. Amestecul de reacţie se încălzeşte timp de 30 minute pe baie de apă, după care se fierbe pe sită timp de 5 minute. Se răceşte la 0°C şi se adaugă rapid 100 ml acid clorhidric 10%. Apare un precipitat galben care după răcire la 0°C timp de 1 oră devine abundent. Se filtrează la vid şi se usucă la temperatura camerei. Compusul se prezintă sub forma unei pulberi amorfe, de culoare galbenă cu p.t. 115-117°C. Randament 91.30% (12,2 g).

Sinteza acizilor α-(3-(1,3-dimetil-xantin-7-il)-2-hidroxi)-propil-tio-β-aril-acrilici (XLIII-LIV)

Acizii α-(3-(1,3-dimetil-xantin-7-il)-2-hidroxi)-propil-tio-β-aril-acrilici s-au obţinut în urma reacţiei dintre 7-(2,3-epoxi-propil)-1,3-dimetil-xantină şi acizii α-tio-β-aril-propionici. Pentru exemplificare redăm metoda de obţinere a acidului α-(3-(1,3-dimetil-xantin-7-il)-2-hidroxi)-propil-tio -β-(2,5-dimetoxi-fenil)-acrilic (XLVIII): 2,3 g (0,01 mol) 7-(2,3-epoxi-propil)-1,3-dimetil-xantină se dizolvă în 25 ml alcool etilic 96 % (v/v) la încălzire uşoară. Separat 2,643 g (0,011 mol) acid α-tio-β-(2,5-dimetoxi-fenil)-propionic se dizolvă în 45 ml alcool etilic prin uşoară încălzire. Amestecul celor două soluţii se refluxează timp de 7 ore pe baie de apă. După trecerea timpului de reacţie se îndepărtează solventul la vid. Reziduul sub forma unei mase vâscoase, de culoare galben muştar se triturează la mojar în prezenţă de cuburi de gheaţă. Separă un precipitat fin, galben, care se filtrează la vid. Se spală cu apă răcită la 0°C şi se usucă la exicator. Compusul obţinut se prezintă sub forma unei pulberi microcristaline, de culoare galben închis cu p.t. 87-90°C. Randament 62,71%.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În vederea confirmării structurii compuşilor obţinuţi s-a efectuat analiza spectrală IR. Spectrogramele realizate pun în evidenţă benzile caracteristice grupărilor funcţionale din moleculele respective, cu unele modificări de poziţie, formă şi intensitate.

Exemplificăm prin spectrul IR al acidului α-(3-(1,3-dimetil-xantin-7-il)-2-hidroxi)-propil-tio-β-(2,5-dimetoxi-fenil)-acrilic: 3290 cm^{-1}-vibraţie de valenţă a legăturii NH; 3100 cm^{-1}-vibraţie de valenţă a grupării CH aromatice; 2980 cm^{-1}-vibraţie de valenţă a grupării OH asociat (din acid carboxilic); 2975 cm^{-1}-vibraţie de valenţă a grupării CH_2; 1718 cm^{-1}-vibraţie de valenţă a grupării C=O carboxilice; 1630 cm^{-1}-vibraţie de valenţă a grupării C=O din nucleul pirimidinic; 1680-1500 cm^{-1}-vibraţie de valenţă a grupării C=N (ciclic); 1560 cm^{-1}-vibraţie de deformare a grupării N-H; 1550 cm^{-1}-vibraţie de valenţă a nucleului benzenic trisubstituit; 1425 cm^{-1}-vibraţie de deformare a grupării CH_2; 1140 cm^{-1}-vibraţie de valenţă a grupării -C-N-C-; 1000 cm^{-1}-vibraţie de valenţă a grupării eterice aromatice (Ar-O-R);

CONCLUZII

S-au sintetizat 24 de compuşi intermediari şi 12 compuşi finali. Compuşii intermediari şi finali au fost caracterizaţi prin puncte de topire, randament, formulă moleculară, masă relativă şi solubilitate în diverşi solvenţi organici. Atât pentru compuşii intermediari cât şi pentru cei finali au fost stabilite condiţiile optime de reacţie ce au permis sinteza lor în randamente ridicate şi cu puritate avansată. Structura chimică a compuşilor intermediari şi finali s-a confirmat prin analiză spectrală în IR.

Studiul proprietăţilor fizico-chimice al derivaţilor 7-R-1,3-dimetil-xantinici sintetizaţi a permis stabilirea influenţei radicalului din poziţia 7 asupra unor parametri fizico-chimici ai compusului părinte - teofilina. Totodată modificările structurale

realizate ne vor permite stabilirea unor relaţii structură chimică-activitate farmacologică în seria derivaţilor 7-R-1,3-dimetil-xantinici sintetizaţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Drabczynska A, Celo B, Krupinska I, Michna M, Chlon G, Zebala K.The effect of some 8-aminoalkanol derivatives of theophylline on cardiovascular system. *Pol J Pharmacol* 1998; 40: 321-239.
2. Hendeles L, Weinberger M. Improved efficacy and safety of theophylline in the control of airways hyperreactivity. *Pharmacol Ther* 1982; 18: 91-105.
3. McFadden ER Jr., Methylxanthines in the treatment of asthma: the rise, the fall and possible rise again. *Ann Intern Med* 1991; 115: 323-324.
4. Aubier M, Barnes PJ. Theophylline and phosphodiesterase. *Eur Respir J* 1995; 8: 347-351.
5. Choi OH, Shamin MT, Padgett WL, Daly JW. Caffeine and theophylline analogues: correlations and behavioral effects with activity as adenosine receptors antagonists and as phosphodiesterase inhibitors. *Life Sci* 1988; 43: 387-398.
6. Muller CE, Stein B. Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications. *Current Pharm Des* 1996; 2: 501-530.
7. Beavo JA, Reifsnyder DH. Primary sequence of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes and the design of selective inhibitors. *Trend Pharmacol Sci* 1990; 11: 150-155.
8. Daly JW. Adenosine receptors: targets for future drugs. *J Med Chem* 1982; 25: 197-207.
9. Nasser SS, Ress PJ. Theophylline. Current thought on the risks and benefits of its use in asthma. *Drug Safety* 1993; 12-18.
10. Sanae F. Ohmae S, Kurita M, Sawanishi H, Takagi K, Miyamoto K. Structure-activity relationships of alkylxanthines: alkyl chain elongation at the N_1 or N_7-positions decreases cardiotonic activity in the isolated guinea pig heart. *Jpn J Pharmacol* 1995; 69 (2): 75-82.

NOUTĂŢI

INSUFICIENŢA CARDIACĂ DIASTOLICĂ LA PERSOANELE VÂRSTNICE

Insuficienţa cardiacă diastolică este probabil forma cea mai frecventă de insuficenţă cardiacă la vârstnicii din SUA. În pofida acestui fapt, cunoştinţele actuale despre epidemiologia, fiziopatologia, istoricul şi tratamentul acestei forme de insuficienţă cardiacă sunt puţine şi disparate. Studii populaţionale recente arată că peste 50% din persoanele peste 65 de ani şi care au diagnosticul de insuficienţă cardiacă au, de fapt, funcţie sistolică normală a ventricolului stâng, ceea ce implică faptul că, probabil, au disfuncţie diastolică ventriculară stângă. Dintre aceste cazuri, 45% nu prezintă factori de risc care să explice apariţia insuficienţei cardiace (factori coronarieni, valvulari, boli respiratorii cronice) şi se încadrează în crtieriile de diagnostic ale insuficienţei cardiace diastolice isolate. Insuficienţa cardiacă diastolică este mult mai frecventă la femeile vârstnice şi se însoţeşte, de cele mai multe ori, de antecedente personale patologice de HTA şi hipertrofie ventriculară stângă. Mortalitatea este cu aproximativ 50% mai mică în insuficienţa cardiacă diastolică decât în forma sistolică, diferenţă care se reduce pe măsură ce vârsta pacientului este mai înaintată. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică au o marcată scădere a toleranţei la efort, creşterea rezistenţei vasculare periferice şi scăderea calităţii vieţii. Tratamentul se face empiric, dar observaţiile de până acum subliniază importanţa tratamentului corect al valorilor TA care ar reduce semnificativ frecvenţa decompensărilor cardiace acute (Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Failure Rev* 2002; 7 (1): 17-27).

Ioana-Dana Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

ÎNVĂŢĂMÂNT LA DISTANŢĂ CU AJUTORUL INTERNET-ULUI ÎN DOMENIUL BIOINGINERIEI

O. Ciobanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie medicală
Disciplina de Design tehnico-medical

DISTANCE LEARNING USING INTERNET IN THE FIELD OF BIOENGINEERING (Abstract): The Leonardo da Vinci training programme supports innovative transnational initiatives for promoting the knowledge, aptitudes and skills necessary for successful integration into working life. Biomedical engineering is an emerging interdisciplinary field that contributes to understand, define and solve problems in biomedical technology within industrial and health service contexts. Paper presents a Leonardo da Vinci pilot-project called Web-based learning and training in the field of biomedical and design engineering (WEBD). This project has started on 2001. The WEBD project proposes to use advanced learning technologies to provide education in the www. Project uses interactive 3D graphics and virtual reality tools. The WEBD distance training permits users to experience and interact with a life-like model or environment, in safety and at convenient times, while providing a degree of control over the simulation that is usually not possible in the real-life situation. **Key words**: DISTANCE LEARNING, INTERNET, BIOENGINEERING, INTERACTIVE GRAPHICS

Universitatea de Medicină şi Farmacie din Iaşi participă în cadrul programului Leonardo da Vinci la un proiect-pilot de pregătire la distanţă în domeniul bioingineriei. Programul european Leonardo da Vinci, lansat în anul 1994, se adresează unor largi categorii de organizaţii, urmărind dezvoltarea pregătirii profesionale la nivel naţional şi european.

Coordonarea programelor Leonardo da Vinci este efectuată de Directoratul pentru Educaţie, pregătire şi tineret (DG XII) din Comisia Europeană.

Parteneri într-un asemenea program pot fi: societăţi comerciale, camere de comerţ, organizaţii de pregătire profesională, universităţi, instituţii de învăţământ preuniversitar, instituţii ale administraţiei locale şi organizaţii profesionale. Finanţarea proiectelor propuse se realizează pe baza unui concurs de selecţie, organizat anual.

MATERIAL ŞI METODĂ

Tema proiectului pilot tip Leonardo da Vinci la care UMF Iaşi este parteneră din 2001: ***Învăţământ la distanţă cu ajutorul Internet-ului în domeniul bioingineriei şi al proiectării inginereşti - WEBD.***

Noutatea acestui proiect constă în utilizarea unor cursuri pe reţeaua Internet-ului, cu imagini interactive tridimensionale (3D).

Prin tehnica de creare a imaginilor 3D, imaginile realizate cu ajutorul calculatorului sugerează obiecte tridimensionale (în relief) dar afişarea imaginii se face pe un ecran bidimensional. Deşi obiectele care apar pe ecranul calculatorului sunt bidimensionale, în practică se foloseşte denumirea de obiect tridimensional sau 3D, dacă tehnica de generare a imaginii obiectului foloseşte principiile teoretice ale reprezentării axonometrice (1,2).

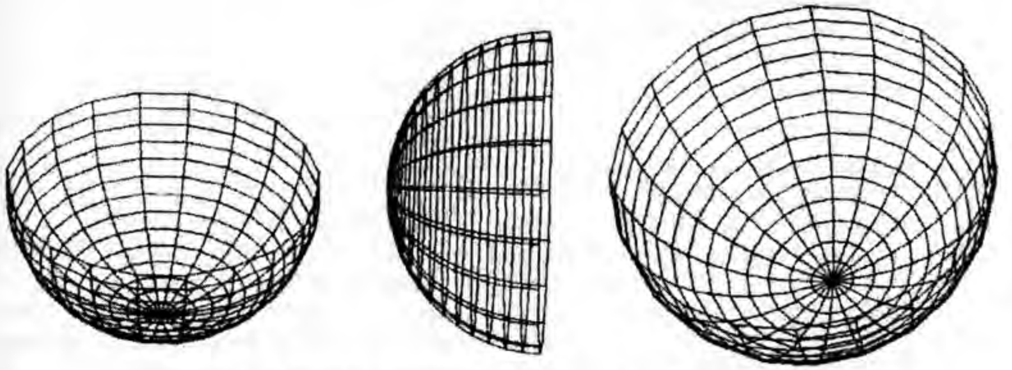


Fig. 1. Imagine modificată succesiv prin rotire şi mărire

In cazul proiectului WEBD, utilizatorul unui de curs de pe Internet poate interveni asupra imaginilor din paginile Internet-ului putând roti, mări, micşora şi deplasa obiectele 3D pentru a le vedea din diverse unghiuri.

La proiectul WEBD participă ca parteneri următoarele organizaţii:

- Universitatea de Medicină şi Farmacie din Iaşi
- Universitatea Politehnică din Madrid, Spania
- Universitatea din Torino, Italia
- Universitatea Politehnică din Torino, Italia
- Societatea comercială IVECO S.p.a, Italia
- Institutul de Educaţie tehnologică din Pireu, Grecia
- Universitatea Tehnică din Iaşi
- Universitatea Catolică din Leuven, Belgia

Activităţile legate de pregătirea cursurilor de bioinginerie şi a materialelor didactice necesare sunt efectuate de UMF Iaşi, Universitatea Catolică din Leuven şi Institutul de Educaţie tehnologică din Pireu.

REZULTATE

Cursurile de învăţământ la distanţă realizate de universităţile partenere în proiectul-pilot sunt grupate în două domenii:

- Cursuri de pregătire în domeniul bioingineriei;
- Cursuri de pregătire în proiectarea inginerească.

Cursurile din domeniul bioingineriei se referă la:

- biomecanică,
- tehnici de investigare imagistică,
- proiectare 3D cu aplicaţii în bioinginerie.

Imaginile din aceste cursuri sunt aparent tridimensionale şi pot fi manevrate de vizitatorul paginilor cu ajutorul unui dispozitiv de selectare (mouse) şi folosind un program auxiliar de vizualizare.

Paginile cursurilor cu astfel de imagini sunt găzduite de Universitatea Politehnică din Madrid (www.webd.etsii.upm.es).

Imaginile au fost create de diverse universităţi, folosindu-se diverse programe de proiectare ca: Solid Works, Corel Draw, AutoCAD etc

Activitatea de creare si testare a urmărit realizarea compatibilităţii între programele de navigare pe Internet şi imaginile interactive.

În fig. 1 este prezentat un exemplu de imagine interactivă extrasă din paginile cu cursuri de pe Internet (www.webd.etsii.upm.es) modificată de utilizator în timpul studierii unor caracteristici de formă.

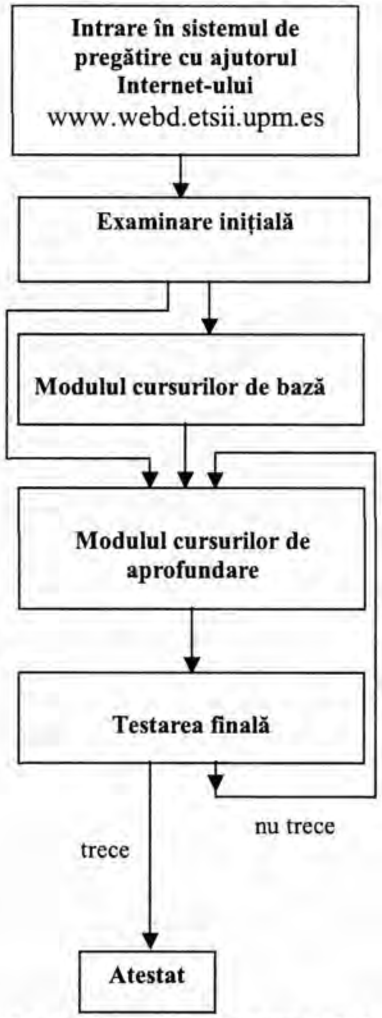

Intrare în sistemul de pregătire cu ajutorul Internet-ului
www.webd.etsii.upm.es
Examinare iniţială
Modulul cursurilor de bază
Modulul cursurilor de aprofundare
Testarea finală
trece
nu trece
Atestat

Fig. 2. Sistemul de pregătire WEBD

Modificările se fac cu un mouse şi pot produce rotiri, deplasări şi măriri.

În fig. 1, obiectul iniţial din stânga este rotit spaţial apoi este mărit şi rotit a doua oară. În acest fel pot fi studiate toate detaliile obiectului care iniţial apar acoperite.

Interactivitatea imaginilor 3D este realizată cu ajutorul unor programe auxiliare ca: Vpoint, Whip etc. (3,4). Aceste programe se aplică în funcţie de tipul imaginilor din cursurile de pe Internet. Grafica interactivă se poate realiza în diverse formate, în funcţie de programul de grafică utilizat.

Structura sistemului WEBD de pregătire cu ajutorul Internet-ului este prezentată în figura 2.

Majoritatea cursurilor sunt în limba engleză dar sunt şi cursuri în limba română, spaniolă şi italiană.

Participanţii la cursurile de pregătire la distanţă în domeniul bioingineriei vor parcurge două module de cursuri prevăzute cu întrebări de autoevaluare.

În cazul unui punctaj corespunzător, utilizatorul sistemului de pregătire la distanţă va primi în final atestatul internaţional de participare la cursurile de pregătire.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Internet-ul a fost folosit iniţial pentru transmiterea textelor şi a imaginilor bidimensionale dar avantajele utilizării lui pentru prelucrarea graficii tridimensionale au dus la apariţia unor limbaje de modelare a obiectelor şi mediilor de tip VRML (Virtual Reality Modeling Language).

Limbajele VRML au fost treptat completate cu limbaje ca Java3D sau X3D. În curând va apărea şi forma finală a limbajului Web 3D.

Sistemul educativ de pregătire **WEBD** cu ajutorul Internet-ului constituie o alternativă modernă de învăţământ la distanţă în domeniul bioingineriei.

Şistemul utilizează imagini didactice aparent tridimensionale ale unor obiecte din domeniul medicinei şi bioingineriei care pot fi explorate către cursanţi prin modificarea poziţiei sau a mărimii, pentru a vedea diverse detalii şi pentru a înţelege mai uşor modul de funcţionare.

Imaginile interactive pot fi studiate pe orice calculator conectat la reţeaua Internet-ului şi deschis la paginile www.webd.etsii.upm.es.

Modificarea poziţiei şi a mărimii obiectelor 3D interactive se face prin comenzi date cu ajutorul unui mouse. Comenzile sunt transmise prin tragerea imaginii cu indicatorul de pe ecran sau prin apăsarea butoanelor de pe mouse. Elementele de noutate ale proiectului WEBD introduse în învăţămâtnul la distanţă au determinat selectarea şi finanţarea acestuia de către organele de implementare a programului Leonardo da Vinci.

BIBLIOGRAFIE

1. Chirone E., Tornincasa S.. Multimedia tools for educational purpose in technical drawing, Proceedings of the12th International Conference on Engineering Design, ICED 99, Monaco, 1999, 42-45
2. Chirone E., Tornincasa S., Applicazione di sistemi multimediali nell insegnamento del disegno tecnico, Proceedings of the 11th ADM Conference, Palermo, 1999, 31-34
3. Tornincasa S., Web3D technology applications for distance training and learning: The Leonardo da Vinci project WEBD. Proceedings of the 11th ADM Conference, Rimini, 2001, 15-18
4. Melet D.,Richard P., Follut D. VR for Education and training: state of art and Typology of uses. Virtual Reality International Conference, Laval, France, 2001, 47-55.

NOUTĂŢI

KAURAN DITERPENE ŞI CUMARINE BIOACTIVE DIN *FORTUNELLA MARGARITA*

Genul Fortunella este strâns legat de Citrus şi este reprezentat doar de 5 specii. Dacă genul Citrus a fost subiectul multor studii fitochimice, doar câteva lucrări s-au oprit asupra constituienţilor chimici din speciile de Fortunella, oprindu-se mai ales asupra compoziţiei uleiului volatil şi evaluării aureptenei. Autorii prezintă izolarea şi identificarea unor cumarine biologic active (sesselin, suberosin, xanthyletin) cu proprietăţi anticanceroase şi a 3 kauran diterpene cu proprietăţi antibacteriene, antihepatotoxice, uterotonice şi anti-HIV (El-Shafae AM, Ibrahim MA. Bioactive kaurane diterpenes and coumarins from *Fortunella margarita. Die Pharmazie* 2003; 58, 2: 143-148).

Andreia Corciovă

PREVENIREA ACCIDENTELOR CORONARIENE ŞI CEREBRALE CU ATORVASTATIN LA PACIENŢII HIPERTENSIVI

Există numeroase studii care certifică beneficiile terapiei cu statine în prevenţia evenimentelor fatale şi non-fatale cardiovasculare. Aceste date sunt în acord cu datele experimentale, observaţionale şi epidemiologice care indică dislipidemia ca factor de risc major cardiovascular. Aceleaşi studii au relevat că tratamentul cu statine reduce şi riscul de accident vascular cerebral. Studiul Scorului Cardiac Anglo-Scandinav (ASCOT) este un studiu multicentric, randomizat, desemnat a compara două tipuri de tratamente antihipertensive aplicate la peste 18.000 de pacienţi fără antecedente personale patologice de boală coronariană. În paralel, studiul a inclus şi compararea efectelor tratamentului cu atorvastatin *versus* placebo, acesta fiind secţiunea tratamentului cu statine al studiului (LLA). Rezultatele acestei secţiuni a arătat că tratamentul cu 10 mg atorvastatin/zi a redus riscul infarctului de miocard cu 36%, iar pentru accident vascular cerebral reducerea a fost cu 27% (Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158).

Ioana-Dana Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

CAZURI CLINICE

CÂND PUNEM DIAGNOSTICUL DE SINDROM OVERLAP ?

Ioana Dana Alexa[1], Oana Paraschiv[2], Gina Constantinescu[1], Larisa Panaghiu[3], Florentina Palade[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
2 Disciplina de Reumatologie, Spitalul Clinic de Recuperare
3 Disciplina de Medicină Internă, Spitalul Clinic „C.I. Parhon" Iaşi

OVERLAP SYNDROME DIAGNOSIS (Abstract) : The connective tissue diseases comprise a group of syndromes of unknown etiology affecting as many as 1 person in 40, often with a predilection for the female sex. Included are : systemic lupus erytematosus (SLE), polymyositis and dermatomyositis, Sjögren syndrome, scleroderma and the vasculitis (polyarteritis nodosa, Wegener's, giant cell arteritis). There are patients who are not easily defined ; having features overlapping with those of other connective tissue diseases. A variety of terms such as mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue syndrome and overlap syndrome have emerged to describe such patients. Although many of these overlap syndromes are unlikely to have life-threatening consequences, they may be extremely debilitating and distressing, significantly reducing quality of life for the patient and his or her family. We present the case of a patient initially diagnosed with dermatomyositis and who eventually evolved to overlap syndrome by developing SLE. **Key words** : OVERLAP SYNDROME, CONNECTIVE TISSUE DISEASES

Colagenozele cuprind boli difuze ale ţesutului conjunctiv din care fac parte : lupusul eritematos sistemic (LES), poliartrita reumatoidă (PR), polimiozita (PM), dermatomiozita (DM), sclerodermia (SD), sindromul Sjögren, sindromul Sharp (boala mixtă a ţesutului conjunctiv, BMTC). Sunt boli autoimune nespecifice caracterizate prin producţia crescută de autoanticorpi (autoAc), foarte bine documentate clinic şi imunologic. Aproximativ 25% din pacienţii cu o boală de ţesut conjunctiv formă uşoară-moderată evoluează în timp cu aspecte ale altei colagenoze, fapt ce a dus la apariţia în literatură şi în practica clinică a termenului de sindrom overlap (de suprapunere) (2,7).

OBSERVAŢIA CLINICĂ

Relatăm cazul pacientei B.M., de 32 de ani, din mediul rural, care se internează pentru dispnee la eforturi medii-mici, artralgii cu caracter inflamator la nivelul articulaţiilor mici ale mâinilor bilateral, însoţite de redoare matinală, dureri cu caracter mecanic la nivelul articulaţiei coxofemurale stângi, mialgii la nivelul centurilor. Din istoricul bolii remarcăm :

- La 20 de ani - Sindrom Raynaud
- La 24 de ani - Dermatomiozită, diagnosticată pe baza criteriului cutanat + alte 4 criterii de diagnostic (criterii Tanimoto, 1995) (3) :

Criteriul cutanat

1. semnul Gottron (patognomonic) - prezenţa de papule de culoare roşie-violacee distribuite caracteristic la nivelul proeminenţelor osoase, mai ales pe faţa dorsală a articulaţiilor mici ale mâinilor
2. leziuni ungveale (hiperemie sensibilă a zonei periungveale = semnul manichiurei) asociate cu telangiectazii
3. infarctizări şi micronecroze digitale

Alte criterii :

1. slăbiciune musculară proximală cu agravare progresivă
2. dureri musculare spontane şi la palparea grupelor musculare ale membrelor superioare
3. creşterea CPK seric
4. miozită la biopsia musculo-cutanată : infiltrat inflamator limfocitar perivascular, necroza focală a fibrelor musculare perifasciculare)

A urmat tratament cu prednison, 1 mg/kg corp/zi cu reducerea treptată a dozelor până la 10 mg/zi în 4 luni, cu evoluţie bună : cicatrizarea leziunilor digitale şi ameliorarea marcată a simptomelor musculare, articulare şi cutanate. Nu mai urmează tratament cortizonic timp de 5 ani.

- La 29 ani - LES diagnosticat pe baza a 5/11 criterii ARA :

1. rash malar
2. fotosensibilitate
3. titrul crescut al anticorpilor anti ADN dublu catenari (Ac antiADNdc) (T=160 U/l)
4. artrită
5. miopericardită lupică

A urmat tratament cu ciclofosfamidă, 1 g divizat în două prize + prednison, 1,5 mg/kg corp/zi cu scăderea progresivă a dozelor timp de 6 săptămâni, apoi doză de întreţinere de 15 mg/zi. Asocierea DM + LES a fost considerată sindrom overlap.

- La 29 de ani - Insuficienţă respiratorie acută prin disfuncţie glotică secundară afectării musculaturii faringiene proximale, care a impus traheostomie în urgenţă. Rămâne purtătoare de sondă traheală timp de 2 ani.
- La 31 ani - Osteoporoză iatrogenă şi osteonecroză aseptică de cap femural stâng (ONACF) pentru care urmează tratament cu Miacalcic spray şi Alpha D_3

Examenul clinic relevă :

- Tegumente şi mucoase : facies cortizonic, eritem malar „în fluture", papule roşii pe faţa dorsală a articulaţiilor mici ale mâinilor, hiperemia zonei periungveale cu prezenţa de telangiectazii la acest nivel
- Sistem muscular : sensibilitate la palparea maselor musculare proximale la nivelul membrelor cu păstrarea forţei musculare în limite normale, discretă atrofie musculară
- Sistem osteo-articular : sensibilitate la palparea articulaţiei coxo-femurale stângi cu limitare importantă a mobilităţii în toate planurile, tumefacţie şi sensibilitate la palparea articulaţiilor mici ale mâinilor, bilateral

Explorările biologice sunt în limite normale. Titrul Ac antiADNdc este 100 U/l

Ecocardiografia relevă moderată dilatare a ventricolului stâng şi contractilitate difuz diminuată

Diagnosticul actual :

1. Sindrom overlap (dermatomiozită şi lupus eritematos sistemic) - perioadă de remisiune.
2. Miopericardită lupică. Insuficienţă cardiacă cl. III NYHA.
3. Osteoporoză cortizonică. Osteonecroză aseptică de cap femural stâng.

Evoluţia sindromului overlap este în general imprevizibilă, cu perioade de remisiune şi exacerbare. În cazul LES, Grupul de Studiu European pentru Cercetare Reumatologică a propus 5 indici de evaluare a bolii (4, 5) :

- ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)
- SLAM (Systemic Lupus Activity Measure)
- SIS (SLE Index Score)
- SLE-DAI (SLE Disease Activity Index)
- BILAG (scorul Birmingham de activitate a LES)

În cazul pacientei noastre am folosit scorul SLE-DAI. Scorul SLE-DAI maxim este 105 ; cu cât scorul este mai mic cu atât activitatea bolii este mai redusă. Scorul pa-

TABELUL 1

Scorul SLE-DAI de apreciere a evoluţiei LES

INDEX RELATIV	SCOR MAXIM	ORGAN/SISTEM	SEMNE
8	7 x 8 = 56	SISTEM NERVOS	Convulsii Psihopatie Organic Brain Syndrome Afectare oculară Nervi cranieni Cefalee Accident vascular cerebral
8	8 x 1 = 8	APARAT VASCULAR	Vasculite
4	4 x 2 = 8	APARAT LOCOMOTOR	Artrite Miozite
4	4 x 4 = 16	APARAT RENAL	Cilindrurie Hematurie Proteinurie Piurie
2	2 x 3 = 6	TEGUMENTE	Rash malar Alopecie Ulceraţii mucoase
2	2 x 2 = 4	SEROASE	Pleurezie Pericardită
2	2 x 2 = 4	ANOMALII IMUNOLOGICE	Complement ↓ Ac anti ADN dc ↑
1	1 x 2 = 2	ANOMALII HEMATOLOGICE	Trombocitopenie Leucopenie
1	1 x 1 = 1	SEMNE GENERALE	Febră

cientei noastre este de 20, ceea ce a indicat perioadă de remisiune a bolii.

DISCUŢII

Diagnosticul corect al sindromului overlap este deosebit de important pentru aprecierea prognosticului, evoluţiei şi tratamentului necesar. În practică există două căi de abordare a acestor pacienţi:

1. Identificarea tuturor aspectelor clinice specifice colagenozelor clasice
2. Detecţia profilului autoAc (6, 7).

Profilul imunologic se corelează foarte bine cu aspectele clinice şi, mai ales, cu evoluţia şi prognosticul bolii, asociere prezentată în tabelul II.

Orice conectivită poate fi prezentă într-un sindrom overlap ca partener al alteia dar asocierile cele mai frecvente sunt: LES+PR, SD+DM, LES+PM, LES+DM. Pacientul cu sindrom overlap „tipic" prezintă: artralgii, miozită, tulburări de motilitate esofagiană, limfadenopatie. În evoluţie pot apare, în funcţie de evoluţia bolii, semne de fibroză pulmonară (evoluţie spre SD), alopecie, fotosensibilitate (evoluţie spre LES), etc. Totuşi, 50% din cazuri rămân fără semne de evolutivitate spre o colagenoză bine definită la 5 ani de la debut, ceea ce ridică întrebarea dacă sindromul Sharp (BMTC) trebuie încadrat ca sindrom overlap sau trebuie considerat ca o colagenoză nediferenţiată (8,9).

BMTC a fost descrisă pentru prima dată de Sharp şi colaboratorii în anii 70 ca o entitate ce cuprinde pacienţi cu elemente combinate de LES, PM şi SD, cu evoluţie benignă şi fără elemente de vasculită şi/sau complicaţii pulmonare, cerebrale sau renale. Criteriile de diagnostic al BMTC cuprind (10):

TABELUL II

Profilul imunologic din principalele sindroame overlap

COLAGENOZA	PROFILUL IMUNOLOGIC
BOALA MIXTĂ A ŢESUTULUI CONJUNCTIV (BMTC, SINDROM SHARP)	Ac nRNP (U_1 RNP) kaRNP (A_2/RA_{33}) Ac U_1 RNA
SINDROMUL tARN SINTETAZEI	Ac anti JO_1 (histidil) Ac anti EJ (glicil) Ac anti PL_7 (tireonil) Ac anti PL_{12} (alanil) Ac anti OJ (izoleucil)
PM/FIBROZĂ PULMONARĂ	Ac anti KJ (factor de translaţie neidentificabil)
PM/LES	Ac 56 kDa nRNP
PM/SD	Ac anti ku (dimer proteic de legătură al ADN) Ac anti PM-scl (complex de proteine nucleare) Ac anti U_2-RNP Ac anti ADN-PK (fosfokinază)
SINDROMUL SJÖGREN	Ac anti Ro/SSA Ac anti La/SSB Ac anti Ki/SL
CREST/CBP	Ac anti-centromer Ac anti PDH-complex
LES/HAI	Ac anti t-RNA

I. Simptome comune: sindromul Raynaud şi tumefacţia mâinii

II. Prezenţa Ac anti U_1 RNP (criteriu obligatoriu)

III. Simptome de suprapunere:

A. Lupus-like: poliartrită, limfadenopatie, eritem facial, serozită, leuco/trombopenie

B. Scleroderma-like: sclerodactilia, fibroza pulmonară, dismotilitate esofagiană

C. Polimiozită-like: slăbiciune musculară, creşterea enzimelor musculare (CPK), aspect miogen la EMG.

Conform definiţiei, sindromul overlap presupune suprapunerea a 2 boli de colagen bine definite, în timp ce BMTC presupune suprapunerea mai multor elemente caracteristice principalelor colagenoze. Deşi considerată mulţi ani ca o afecţiune benignă, afectarea multiorganică ce o însoţeşte îi conferă un prognostic sever (9).

În cazul pacientei noastre, afectarea musculară iniţială putea fi interpretată atât în cadrul unei DM cât şi în cadrul unui LES. Biopsia musculo-cutanată a orientat diagnosticul dar elementele patognomonice sunt date de determinarea autoAc specifici, în acest caz sindromul anti tARN sintetază (vezi tabelul 2). Episodul de insuficienţă respiratorie acută a fost insuficient investigat, motiv pentru care etiologia sa rămâne deschisă discuţiilor:

- s-ar putea datora puseului de activitate al DM, cu disfuncţie glotică secundară afectării musculaturii faringiene proximale
- s-ar putea datora LES în cadrul unui sindrom bulbar cu vasculită a trunchiului cerebral şi afectare de nervi cranieni sau în cadrul mielitei cervicale
- s-ar putea datora unui debut de granulomatoză Wegener, în cadrul căreia 95% din pacienţi prezintă afectarea tractului respirator.

Diagnosticul sindromului overlap nu este facil, mai ales datorită dificultăţii unor cazuri de a fi încadrate într-o entitate patologică bine definită. Patogenia acestor boli este centrată pe anomalii imune, efectuarea profilului imunologic fiind importantă pentru practica clinică. Nivelul autoAc se corelează bine cu forma clinică, cu progresia şi exacerbările bolii şi oferă posibilitatea evaluării răspunsului terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

1. Black CM. Raynaud's phenomenon, scleroderma, overlap syndrome, and other fibrosing syndromes. *Curr Op Rheum* 1991 ; 3 (6) : 941-995.
2. Savage COS, Lockwood CM. Systemic vasculites. in : *Clinical aspects of immunology*. PetersDK, Lachmann PJ editors. Oxford : Blackwell, 1993, 1205-1216.
3. Roitt I. Autoimmunity and autoimmune disease. in : *Immunology*. 5th edition. London : Mosby, 1999.
4. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus in an adult population in Southern Sweden : incidence, prevalence and validity or ARA revised classification criteria. *Br J Rheum* 1994 ; 24 : 147-154.
5. Elkon KB. Autoantibodies in SLE. in : *Rheumatology*. 2nd edition. Klippel JH, Dieppe PA editors. London : Mosby, 1999.
6. Ainsun Rahman MA, Isenberg DA. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Op Rheum* 1994 ; 6 : 468-473.
7. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis : a quantative study. *Ann Neurol* 1995 ; 27 : 343-356.
8. Maddison PJ. Mixed connective tissue disease, overlap syndromes, and eosinophilic fasciitis. *Ann Rheum Dis* 1991 ; 50 : 887-893.
9. Bennett RM. Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. in : *Textbook of Rheumatology*. 5th edition. Kellez WN, Harris ED Jr editors. Philadelphia : WB Saunders, 1997, 1065-1078.
10. Amiques JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B, Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for moxed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 2055-62.

NOUTĂŢI

LIMFOM NON-HODGKIN PRIMAR AL OSULUI STADIUL IE

Limfomul non-Hodgkin osos reprezintă sub 1 % din toate limfoamele, 3 % din tumorile osoase şi 5 % din formele extraganglionare de tumoră non-Hodgkin. Opţiunile terapeutice pentru acest tip de tumoră au inclus radioterapie locală sau chirurgie cu sau fără chimioterapie asociată. Factorii de prognostic negativ sunt consideraţi a fi : fractură pe os patologic anterioară tratamentului tumorii, vârsta peste 60 de ani localizarea tumorii în altă parte decât oasele lungi. Studii recente, randomizate, care să evalueze posibilităţile terapeutice sunt practic inexistente. În stadiul IE, autorii recomandă radioterapie şi chimioterapie : radioterapia se va adresa întregului os şi va fi urmată de minim 6 cicluri de chimioterapie agresivă, ce are ca element central doxorubicina. Un număr mare de pacienţi mor însă datorită metastazelor la distanţă, ceea ce indică necesitatea creării de scheme citostatice noi, mai eficiente (Marshall DT, Amdur RJ, Scarborough MT et al. Stage IE primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Clin Ortop Rel Res* 2002 ; 405 : 216-222).

O. Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

CARDIAC LEIOMYOSARCOMA. CASE REPORT

Doina Butcovan[1], Cătălina Arsenescu[2], Cleopatra Borza,
Rodica Omete[2], M. Balasanian[2], G.I.M. Georgescu[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Department of Pathology
2 Centrul de Cardiologie Iasi

CARDIAC LEIOMYOSARCOMA. CASE REPORT (Abstract) : A case of primary cardiac leiomyosarcoma diagnosed at Iaşi Cardiology Center is presented. The study was made on the surgical biopsy specimen, and the diagnosis by routine morphological techniques. The gross examination revealed a large intracavitary left atrial tumor attached by a small sessile base to the left posterior atrial wall, having a smooth, white-gray surface, and a dense consistency. On the cut surface, the tumor had a whirled white appearance, with focal brown areas. The microscopic examination revealed the presence of a spindle cell tumor, forming fascicles orientated at right angles. The study revealed the morphological aspect characteristic to leiomyosarcoma.
Key words : LEIOMYOSARCOMA, CARDIAC SARCOMAS

Sarcomas are next in frequency to myxomas among primary cardiac tumors. Extensive reviews, including those of Whorton (1949), Brukner (1955) and Somers (1968), did not enclose leiomyosarcomas (LMSs) (1). Later, Bearman (1974), O'Reilly (1975) and Thiene (1976) have reported few cases of cardiac leiomyosarcoma (LMS) and rabdomyosarcoma (1). The mean age at LMS presentation is within the fourth decade. The patients are 5 to 10 years younger than the mean age of the patients with other cardiac sarcomas. There is no apparent sex predilection. Five to 80 percent of cardiac LMSs occur in the left atrium (LA) and result in dyspnea. Other signs and symptoms include pericardial effusions, chest pain, atrial arrhythmias, and congestive heart failure. Budd-Chiari syndrome may occur in patients with right atrial LMS, and left ventricular outflow tract obstruction has been reported in a LMS of the ventricle (2). Most left atrial LMSs protrude into the cavity and thus on echocardiographic grounds can be easily mistaken with atrial myxomas (3). Histologically, LMS is composed of compact bundles of spindle cells that possess blunt-ended nuclei and are often oriented at sharp angles to one another. Characteristic features include the presence of cytoplasmic glycogen, perinuclear vacuoles, and intracellular desmin. Myxoid areas usually represent less than 25 percent of the tumor. In contrast with fibrosarcoma, pleomorphic and giant cells may be present. Zones of necrosis and mitotic figures are generally plentiful (4). The majority of cardiac LMSs arise from pulmonary vein, having origin in the smooth muscle media of pulmonary veins. However, it is likely that some LMSs originate within LA itself, because the left atrium is a preferred site of origin for most cardiac sarcomas, and because the subendocardial lining of the atrium normally contains bundles of smooth muscle cells. Their large size at the time of diagnosis makes assessment of the precise site of origin impossible in most cases (2).

MATERIAL AND METHODS

A 45-year-old female patient, without known cardiac history, was admitted to Iasi Cardiology Center for cardiac failure. Echocardiography revealed bilateral ventricular dilatation, more prominent on the left side, a giant left tumor atrial mass, and right pleural effusion. The tumor was removed soon after hospital admission.

The histological specimens were fixed in buffered 10% formalin for 12 hours, followed by routine paraffin embedding, cutting (5 mm), and hematoxylin-eosin (HE) and Van Gieson (VG) staining.

RESULTS

The patient, a woman aged 45 years, without known significant cardiovascular history, was diagnosed with giant left atrial myxoma, severe pulmonary hypertension and 3rd degree cardiac failure. At presenting symptoms were exertion dyspnea, tiredness and fatigability. The clinical examination revealed right pleural fluid, hepatomegaly, 1st degree jugular congestion, and bilateral perimaleolar edema.

Echocardiography showed left atrial dilatation and the presence in the left atrial cavity of a tumoral mass of 6,2 to 3,7 cm in diameter, attached to the posterolateral atrial wall by a small base and prolapsing through the mitral orifice into the left ventricle; there was also a concentric left ventricular hypertrophy, right ventricle dilatation, a small amount of pericardial effusion, and a bilateral pleural effusion, more prominent on the right side. Chest X-ray demonstrated a large mass in the left atrium, interpreted as myxoma. The tumor extended into the left ventricle through the mitral orifice. The tumor was removed one week later.

Macroscopically, the tumor removed from the left-side cardiac chambers was white-gray, dense and rubbery, oval in shape, and measured about 6 cm in diameter. It formed a "cast" conforming to the shape of the left atrium. The tumor had a small base of attachment to the posterolateral left atrial wall. Cross-section demonstrated a white-gray relatively homogenous cut surface, with focally brown areas.

Microscopically, the tumor was predominantly composed of spindle cells with pale cytoplasm and relatively oval nuclei (fig. 1). The nuclei of these cells were elongated, blunt-ended, presenting a reduced pleomorphism (fig. 2). Mitotic figures were rarely seen. The vascularity of the tumor was prominent showing small sized vessels intermingled with neoplastic cells. However, there were focal areas with myxomatous stroma. Such areas were estimated to occupy approximately 5-10% of the primary tumor. Interlacing bundles consisting of spindle cells with delicate collagen fibers characterized other small areas. PAS stain showed the presence of cytoplasmic glycogen (fig. 3). The trichromic stain showed fuchsinophilic fibrils in the cytoplasm of spindle cells. The silver impregnation stain demonstrated individual cells circled by reticulin fibers (fig. 4). Generally, neither necrosis nor hemorrhage was seen. But in some areas a small hemorrhagic infiltration between bundles of spindle shaped cells and reduced necrosis foci were evidenced.

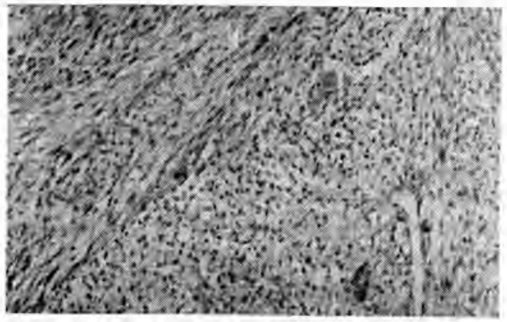


Fig. 1. Leiomyosarcoma (HE X10)

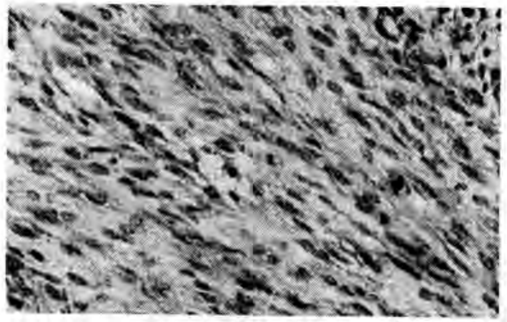


Fig. 2. Leiomyosarcoma (VG X20)

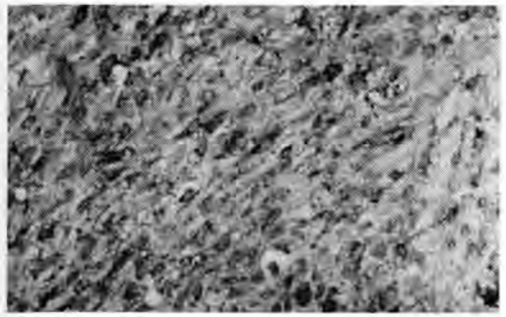


Fig. 3. Leiomyosarcoma (PAS X20)

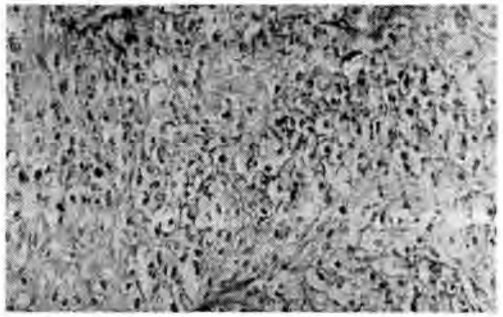


Fig. 4. Leiomyosarcoma (reticulin X10)

Despite of the validation of many histologic grading systems (HGS) for STS, none have been universally accepted (8,9). Histologic grading appears to be not only a valuable predictor of patient survival but also for selecting STS patients who could benefit from adjuvant chemotherapy. Applying this HGS in our case we could appreciate:

1. Tumor differentiation: we incorporated the studied LMS as a low grade type (G1) because the tumor exhibited an orderly fasciculated pattern, well differentiated cytologic features, absence of pleomorphism, absence or few foci of necrosis and low mitotic activity; all these features give a good prognosis of the case. According to the grade of differentiation, the tumor differentiation score was assessed as 1. In addition, the larger the amount of extracellular substance (e.g. collagen, mucoid substances) the more favorable the grade assigned.

2. Tumor necrosis: the assessment of the extent of necrosis determines the tumoral grade, being the most important parameter for predicting the recurrence and overall patient survival. In our case there was minimal necrosis, as small foci, variably distributed, evaluated as less than 10 percent of the entire tumoral area (necrosis was not present on all slides). Taking in consideration these features, the calculated tumor necrosis score was 0.

3. Mitotic count: the mitotic figures were counted on histological sections by using routine haematoxilin and eosin stain. We counted about 10 mitoses on 10 consecutive HPF (x 40) by selecting the most mitotically active parts of the tumor, usually located to the periphery. In our patient the mitotic score was 1.

The histologic grading was obtained by summing the scores of the three criteria (tumor differentiation + tumor necrosis + mitotic count, that is 1+0+1). Thus the resulting score was 2, corresponding to grade 1. Finally, the diagnosis was of differentiated, histologic grade 1, cardiac LMS.

DISSCUSIONS AND CONCLUSIONS

Generally, as Virmani (3) stated, malignant fibrous histiocytoma, fibrosarcoma and LMS represent the most common left atrial malignant tumors. According to Waller (4), the malignant tumors derived from the smooth muscle are extremely rare in the heart. Referring to the frequency, Silver (5) and Burke (2) consider LMS an uncommon cardiac tumor, representing only 8 to 9 per cent of cardiac sarcomas. Silver (5) noted the mean age at presentation of 41 years, with limits between the third and fifth decade of life, while Waller (4) showed the diagnosis might be made at any age ; in infants and children, cardiac sarcomas are rare and are usually undifferentiated sarcomas or rhabdomyosarcomas. There is no sex predilection for cardiac sarcomas as a group, while Olsen (1) notes that men are more frequently affected.

Clinically, in agreement with Virmani (3), the found symptoms and complications included dyspnea, chest pain, and pericardial effusion. The symptoms corresponding to left and right cardiac failure were also present in our patient, being secondary to the obstruction of the mitral orifice by a giant atrial tumor. Olsen (1) observed the valvular obstruction occurring rarely, and in exceptional circumstances no symptoms were experienced.

As Burke noted (2), most tumors arise in the left atrium. Virmani (3) also observed that the left atrium is the site of 50% of cardiac sarcomas, and, as in our case, they often project into the cavity, mimicking myxoma, from which are usually differentiated by multinodularity or infiltration of the atrial wall or valves, appearance undemonstrated by us. Occasionally, as Olinici (6) reported, LMSs are pedunculated, intracavitary lesions with some degree of gross myocardial infiltration. Therefore, it is evident that the distinction between a benign and malignant tumor is not always possible on gross or radiographic findings, the diagnosis being best made by echocardiography in conjunction with computed tomography.

Macroscopically, in agreement with Burke (2), LMSs are typically sessile atrial lesions that may be grossly myxoid or mucoid. As in our case, they are typically located on the posterior atrial wall, being multiple in 30 percent of cases (3). On biopsy section we found focal brown areas, resulting in a focal variegated appearance ; in the rest of the tumor, as described in the literature (3), the tumor was relatively homogenous, white and firm.

Microscopically, in agreement with Silver (5) and Waller (4), we found a specific architecture and cytology of the tumor. As Silver, who found that approximately 10% of cardiac sarcomas demonstrate smooth muscle cell differentiation, we found that the tumor was composed of fascicles of spindle cells that cross one another at right angles. Cytologically, the tumor cells were elongated in shape, with blunt-ended nuclei. The nuclei presented a variable pleomorfism, and mitoses were variable in number in different fields, being more numerous at the tumor periphery. Although intracellular glycogen is always present, this feature was not so prominent in our case, because of using watery formalin as fixative. According to Silver (5), in more than 50 percent of the tumors there is a focal desmin expression, but we didn't use this staining (method). It was evident that in all the specimens from the examined lesions this tumor showed a predominance of the histopathologic features of smooth muscle tumor, but less cellular areas with a myxoid stroma were also found. As to this feature, Virmani (1) considers the focal areas of myxoid stroma common in cardiac sarcomas, especially in tumors arising in the left atrium, such as fibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, and LMS.

This reported case is considered notable in the following two aspects. First, the clinical features of the tumor were much more characteristic for a myxoma rather than a typical LMS. In fact, intracardiac extension was not evident in our case, while about 30 such examples have been described as infiltrative in the English literature (5). Secondly, the extensive smooth muscle differentiation was the common feature. So, this primary tumor was predominantly composed of a prototypical low-grade tumor characterized by spindle cell fascicles intersected at right angles, appearance which supported the diagnosis. We could not demonstrate by immunohistochemistry the diagnosis (positive immunoreactivity to desmin), although the usefulness of immunohistochemistry along with proper interpretation of silent morphologic features cannot be underestimated, and careful histological examination was sufficient for the diagnosis.

As to the origin of this tumor, Symmers (7) noted that the exact histogenesis and origin of these sarcomas are unclear. LMSs are usually regarded as arising from undifferentiated mesenchymal cells in the endocardium. According to Burke (2), LMS is a malignant mesenchymal neoplasm composed of cells with structural or antigenic evidence of smooth muscle differentiation. Recently, according to the origin of the tumor, Silver (5) suggested that a certain proportion of atrial LMSs might derive from veins emptying the heart, either the venae cavae on the right or pulmonary veins on the left. Symmers (7) noted that while some sarcomas are histologically uniform, many show a mixture of differentiation patterns. But, in practice, most sarcomas consist of spindle-shaped cells with a high mitotic rate and show no particular differentiation pattern. Waller (4) stated that in these poorly differentiated examples electron microscopy is helpful in distinguishing LMSs from fibrosarcomas.

According to Virmani (3), there is no universal grading of cardiac sarcomas. The tumors with necrosis (in our case the necrotic areas were small and focal) and those with more than 10 mitoses on HPF, in the most mitotically active area of the tumor, are considered high-grade (8,9). In our case, less than 10 mitoses being found on HPF, the tumor was considered low-grade.

As to survival and sites of metastases, Virmani (3) considers survival to be independent of histologic type, appreciating that mean survival for most types of cardiac sarcomas is of about 9 months. It is known that the presence of tumor necrosis and high mitotic rates are indicative of relatively poor prognosis (8, 9). Metastatic sites include lung, vertebrae, brain, lymph nodes, long bones, spleen, adrenal glands and skull. According to Symmers (7), a better survival is associated with absence of necrosis, low mitotic counts, and left-sided situation, the last feature reflecting an early diagnosis rather than a different behavior.

Differential diagnosis included myxoma and myofibroblastic sarcoma. Referring to differential diagnosis, Virmani (3) noted that the most common pitfall in the misdiagnosis of myxoid cardiac sarcomas is myxoma. Both lesions typically occur in the LA and are endophytic masses projecting into the atrial cavity. Comparative with myxoma, cardiac sarcomas often have multiple attachment sites, often grow within the cardiac walls, containing easily identifiable mitotic figures on histological specimens. Compared with myofibroblastic sarcomas, leiomyosarcomas have more uniform cells and may demonstrate perinuclear vacuoles, abundant fuchsinophilic cytoplasm, and intracellular glycogen. From these, fibrosarcoma, in contrast with LMS, lacks intracytoplasmic glycogen, cellular pleomorphism, and intracytoplasmic desmin, while the nuclei of LMS are described as blunt-ended. According to AFIP members, the differentiation between pleomorphic LMS and malignant fibrous histiocytoma may be more difficult, because some cardiac LMSs have areas indistinguishable from malignant fibrous histiocytoma.

There is general agreement about the management of cardiac sarcoma. The treatment consists of surgical excision, and postoperative survival is measured in months.

In agreement with Virmani (3), we can conclude that:

- The mean age at presentation is the fourth decade, as in our case.
- Most cases occur in the left atrium, being extensions of sarcomas of pulmonary veins.
- Symptoms are usually the same as with other types of atrial tumors, including dyspnea and congestive failure.
- Prognosis is poor, survival being generally measured in months.
- LMSs resemble their extracardiac counterparts; myxoid areas are not uncommon.
- Cells form compact fascicles that are often oriented at right angles to one another; fuchsinophilic longitudinal filaments may be seen with Masson trichrome stain.
- Intracytoplasmic glycogen and perinuclear vacuoles are histological features that aid in the diagnosis.
- Approximately 50% of LMSs are desmin positive; their filaments with focal densities may be seen ultrastructurally, but dense bodies are not considered specific for LMS.

REFERENCES

1. Olsen EGJ. *Tumors of the Heart*. Macmillian Press Ltd, 1980, 370-384.
2. Burke AL, Virmani R. *Malignant Cardiac Tumors*. AFIP, 1995, 77-97.
3. Virmani R. Malignant Cardiac tumors. in: *Atlas of Cardiovascular Pathology*. Virmani R, Burke A, Farb A editors. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, 93-95.
4. Waller BF. Surgical Pathology of Cardiac Tumors. in: *Pathology of the Heart and Great Vessels*. Waller BF editor. Churchill Livingstone, 1988, 344-363.
5. Silver MB. Tumors of the Heart. in: *Cardiovascular Pathology*, Silver MB, Gotlieb I, Sckoen FI editors. Churchill Livingstone, 2001, 583-592.
6. Olinici CD. Tumori cardiace maligne. in: *Patologia tumorală a inimii şi a vaselor*. Olinici CD, Encica S, Scridon T editors. Ed. Cluj-Napoca, 2002, 79-122.
7. Symmers WSC. Cardiac Tumors. in: *The Cardiovascular System*. Symmers WSC editor. 288-290.
8. Hasegawa T, Yamamoto S, Nojima T et al. Validity and Reproductibility of Histologic Diagnosis and Grading for Adult Soft-Tissue Sarcomas. *Hum Pathol* 2002; 33 (1): 111-115.
9. Kilpatrick SE, Histologic Prognostication in Soft Tissue Sarcomas: Grading Versus Subtyping. A Comprehensive Review of the Literature with Proposed Practical Guidelines, *Ann Diagn Pathol* 1999; 3 (1), 48-61.
10. Jose E. Lung disease. in: *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*. Silverberg SG editor. Ed. Churchill Livingstone, 1997, 783-785.

NOUTĂŢI

NOI MEDICAMENTE ANTIARITMICE ÎN FIBRILAŢIA ATRIALĂ

Mecanismele precise ce guvernează efectul terapeutic al agenţilor antiaritmici, cât şi "ţintele moleculare" ideale în tratamentul aritmiilor (cu referire particulară la aritmiile atriale) sunt puţin înţelese încă. Substanţele active antiaritmice folosite în prezent în terapeutică au mecanisme de acţiune multiple ionice, în special de blocare a canalelor multiple de potasiu. Investigarea substanţelor antiaritmice este complicată de multiplele mecanisme potenţiale ale aritmiilor, cât şi de relaţiile încă incomplet cunoscute beneficiu terapeutic- riscuri ale terapiei antiaritmice. Mai mult, strategiile terapeutice bazate pe controlul ritmului la grupuri mari de pacienţi cu fibrilaţie atrială s-au dovedit insuficiente din punct de vedere al beneficiului terapeutic. Totuşi, anumite substanţe active care blochează canalele multiple de potasiu şi au toxicitate de organ relativ redusă, cum este tedisamil, pot reprezenta o nouă direcţie în abordarea terapeutică a acestor afecţiuni (Dorian P. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8 Suppl. 1: S27-31).

Graţiela Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

OPŢIUNI TERAPEUTICE ÎN INFECŢIA PARŢIALĂ A GREFONULUI SINTETIC AORTO-BIFEMURAL

C. Burcoveanu, R. Popa, Genoveva Hău, R. Petrea, K. Nabhan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa " Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgie
Disciplina de Chirurgie Vasculară

THERAPEUTICAL OPTIONS IN PARTIAL INFECTED AORTOBIFEMURAL PROSTHETIC GRAFTS (Abstract): Purpose: To asses the use of synthetic or autologus conduits for the reconstruction of iliofemural sector in the cases of partial, limited infections of aortobifemural prosthetic grafts. Method: We present two cases, both of them with infection recognized at the groin; the first one by a vascular fistula bleeding intermittently, the second by a draining groin sinus with fever and leukocytosis. Results: The PTFE conduit was the material utilized at the first case and the superficial femoral vein in the second case. The patients presented completed resolution of the infectious signs and symptoms and the revascularisation of the legs was successfully done. Evan with an extra-anatomical bridge or an autogenous material, sometimes is possible to resolve a regional infection of the aortobifemural graft only with a partial resection of one leg of the prosthesis and replacing with another sterile material. **Key words**: ABDOMINAL AORTA, AORTIC DISEASES, INFECTION GRAFTS, FEMORAL VEIN, REOPERATION, PROSTHESIS FAILURE

Infecţia grefonului sintetic aorto-bifemural reprezintă o complicaţie gravă, cu implicaţii severe asupra prognosticului vital (hemoragie, sepsis) sau vascularizaţiei membrelor inferioare. Studii recente înregistrează o mortalitate şi o rată a amputaţiilor de 7-25%, tratamentul impunând de regulă extragerea integrală a protezei (corp străin infectat) şi intervenţiei laborioase de revascularizare.

Procentajul infecţiilor protetice de 1-6% este dificil de apreciat datorită posibilităţii infecţiilor tardive (peste 10 ani).

Infecţia protezelor aorto-bifemurale debutează frecvent la nivelul anastomozelor distale, în triunghiul lui Scarpa, determinând o sumă de particularităţi evolutive ce impun individualizarea metodelor terapeutice la fiecare caz. În 1/3 din cazuri infecţia protezei poate fi localizată (4), permiţând rezecţia parţială a acesteia.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul se referă la modalităţile de tratament chirurgical în două cazuri care au prezentat infecţia parţială a grefonului sintetic aorto-bifemural.

În ambele cazuri infecţia a fost localizată în porţiunea distală a unui braţ a grefonului, la nivel inghinal.

I. În primul caz (C.G. 54 ani), pacientul prezenta la internare hemoragii repetate cu debit mic şi apariţie capricioasă care se oprea spontan sau după compresiunea efectuată de către pacient, exteriorizate la nivelul unui orificiu fistulos, cu margini burjonate (fără semne inflamatorii cutanate), situate la nivelul cicatricii postoperatorii, în regiunea inghino-crurală dreaptă.

În mai 2001 s-a practicat *by pass* aorto-bifemural pentru anevrism de aortă abdominală (într-un alt serviciu) .

După un an, tromboza braţului drept al grefonului, însoţită de ischemie critică a membrului, impune reintervenţia ; se practică dezobstrucţia braţului drept al grefonului şi interpoziţie de grefon PTFE proteto-femural profund.

După o lună bolnavul prezintă semnele clinice ale unui pseudo-anevrism inghinal drept care fistulizează spontan, printr-un orificiu redus şi traiect anfractuos, fapt care explică sângerările mici şi repetate.

Tentativa de sutură a orificiului fistulos, efectuată în centrul chirurgical teritorial eşuează, fapt pentru care se internează în clinica noastră.

Examenul clinic preoperator nu evidenţiază fenomene inflamatorii în jurul fistulei şi nici la nivelul spaţiului inghinal controlateral ; pulsul este prezent bilateral.

Explorarea ecografică preoperatorie (nu a fost posibilă efectuarea CT sau RMN) evidenţiază absenţa modificărilor inflamatorii periprotetice şi absenţa colecţiei lichidiene în spaţiul retroperitoneal. Inghinal drept, ecografia individualizează cavitatea anfractuoasă a falsului anevrism.

Examenul bacteriologic din traiectul fistulos este negativ, probabil datorită antibioticoterapiei prelungite în antecedente.

Se intervine chirurgical, sub protecţie de antibiotice, practicându-se excizia parţială a braţului drept al grefonului, pornind din traiectul retroperitoneal, urmată de înlocuirea acestuia cu grefon PTFE armat ce trece extraanatomic, prin orificiul venomuscular al arcadei crurale şi se implantează în femurala superficială, care este permeabilă.

Disecţia evidenţiază o cavitate de fals anevrism cu pereţi scleroşi, conţinând trombi vechi şi ţesut de granulaţie care reduc mult fluxul în vechea anastomoză.

Intra şi postoperator se practică antibioterapie cu spectru larg (Cefrom-Gentamicină).

II. În al doilea caz (V.C., 56ani), pacientul a prezentat infecţia precoce a plăgii postoperatorii inghinale stângi cu dehiscenţa şi vizualizarea protezei infectate la acest nivel, în contextul unei evoluţii postoperatorii complicate de necesitatea multiplelor reintervenţii.

Pacientul, purtător de *by pass*-uri iliofemurale bilaterale efectuate succesiv în urmă cu 2 ani, se internează pentru ischemie critică la nivelul membrului inferior drept prin tromboza grefonului ilio-femural.

Arteriografia evidenţiază boală aortoiliacă tip III, fapt pentru care se practică *by pass* aorto-bifemural cu grefon sintetic – Dacron (femurala profundă pe dreapta şi femurala superficială stângă) şi extensie femuro-poplitee cu autogrefon venos safen intern (*by pass* compozit) la nivelul membrului inferior drept.

După 4 ore, tromboza braţului stâng al grefonului impune reintervenţia, practicându-se trombectomie şi *by pass* proteto-femural profund.

La 24 ore - se reintervine pentru evacuarea unui hematom inghinal stâng.

În evoluţia postoperatorie, infecţia plăgii inghinale stângi determină necroză tisulară şi infectarea locală a grefonului care se poate evidenţia în profunzimea plăgii.

Examenul bacteriologic evidenţiază prezenţa asociaţiei Stafilococ auriu-Acinetobacter.

Tratamentul local (lavaj cu soluţii antiseptice, excizii limitate de sfaceluri, drenaj) şi general (Tienam), determină o evoluţie locală parţial favorabilă, eliminarea ţesuturilor necrotice şi burjonarea marginilor plăgii.

Examenul ecografic repetat nu evidenţiază colecţii protetice retroperitoneale, iar anastomozele proximală şi distală controlaterală evoluează favorabil.

În această situaţie se decide reintervenţia (la 3 săptămâni), practicându-se excizia parţială a braţului stâng al grefonului (pornind din spaţiul retroperitoneal stâng) şi relizarea unui grefon compozit prin înlocuirea cu autogrefon venos femural superficial (recoltat de aceeaşi parte). Reconstrucţia anastomozei distale a necesitat implantarea grefonului venos în artera femurală profundă, la care s-a adăugat *by pass* veno-femural superficial cu autogrefon venos safen intern inversat.

REZULTATE

Ambele cazuri au evoluat favorabil cu cicatrizare *per primam* a plăgii operatorii şi menţinerea funcţionalităţii grefoanelor.

DISCUŢII

Ambele cazuri au prezentat infecţii gradul III (1) interesând grefonul sintetic, cu posibilitate de extensie retrogradă.

In cazul protezelor aorto-bifemurale localizarea frecventă a procesului septic se găseşte la nivelul anastomozelor distale, în triunghiul Scarpa (2), situaţie înregistrată şi la cazurile noastre.

Factorul favorizant principal în ambele cazuri a fost reprezentat de evoluţia complicată şi necesitatea reintervenţiilor (la distanţă în primul caz şi precoce în al doilea caz). Preoperator, aprecierea caracterului localizat al infectării protezei, mai ales în localizările periferice (prezent în 1/3 din cazuri) este dificilă şi aproximativă. Aceasta presupune evidenţierea clinică a aspectului localizat al fenomenelor inflamatorii, evoluţia normală a plăgii şi funcţionalităţii la nivelul anastomozei controlaterale, absenţa elementelor clinice de sepsis generalizat. Paraclinic, examenele ecografic, CT, RMN, nu evidenţiază colecţii lichidiene perioprotetice.

În acord cu datele din literatură, putem afirma că aprecierea exactă a extensiei infecţiei protetice se poate face doar intraoperator(4). Astfel, în cazurile noastre, abordul primar retroperitoneal, la distanţă de zona infectată, a braţului afectat al grefonului sintetic a arătat integrarea sa perfectă în ţesut fibros, absenţa edemului şi a oricărui revărsat lichidian periprotetic ; examenele bacteriologice la acest nivel au fost negative.

Tratamentul acestor cazuri complicate presupune, pe de o parte, extirparea corpului străin care întreţine infecţia şi poate determina complicaţii grave, iar pe de altă parte, restabilirea axului vascular (în unul sau doi timpi) şi salvarea extremităţii interesate.

Tratamentul chirurgical trebuie individualizat condiţiilor fiecărui caz. În primul caz, caracterul strict limitat al leziunii – fals anevrism fistulizat - şi absenţa fenomenelor inflamatorii şi a sepsisului local, a permis extirparea parţială a protezei şi reconstrucţia într-un timp, extraanatomic, cu grefon sintetic PTFE armat. Izolarea timpului septic este esenţială. Datele din literatură arată că pontajele extraanatomice PTFE, deşi sunt rezistente la infecţie, au o rată de infecţie de 14% , mortalitate 16-21% şi o rată de amputaţie de 12-27%.(8).

În al doilea caz, în care sepsisul local era evident (dehiscenţa plăgii, sfaceluri, antibiograme pozitive) am optat pentru utilizarea grefonului venos autolog prin recoltarea venei femurale superficiale, distal de focarul septic.

Remarcăm faptul că, atunci când grefonul infectat este funcţional şi nu prezintă semne iminente de dehiscenţă a anastomozei distale, pregătirea preoperatorie a plăgii infectate prin lavaj cu soluţii antiseptice, excizia sfacelurilor şi antibioterapie generală susţinută este o etapă obligatorie, putând ameliora rezultatul postoperator (6,7).

Grefonul venos femural superficial, deşi presupune complicarea actului operator datorită tehnicii laborioase de recoltare, reprezintă un material foarte bun de reconstrucţie vasculară în condiţii de infecţie, permiţând efectuarea tehnicii într-un singur timp cu extirparea protezei infectate şi plasarea grefonului pe acelaşi traiect (7,8).

Rezistenţa autogrefonului venos femural superficial la infecţie şi posibilitatea de recoltare pe o lungime de 30-35 cm, cu diametru de 7-17 mm, permite realizarea unui neo-grefon aortic integral sau realizarea de grefoane compozite (cazul nostru) în infecţiile parţiale. Permeabilitatea la 5 ani este de 82% (6,8,9).

CONCLUZII

1. Infecţia parţială a protezelor sintetice aorto-bifemurale reprezintă o realitate clinică al carei diagnostic necesită coroborarea obligatorie a datelor clinice şi paraclinice cu explorarea intraoperatorie.

2. Tratamentul infecţiilor protetice trebuie individualizat condiţiilor anatomo-patologice evolutive şi de teren ale fiecarui caz.

3. Utilizarea autogrefonului venos femural superficial în reconstrucţia axului vascular, după extirparea protezei infectate, reprezintă o soluţie chirurgicală foarte bună, în cazuri cu indicaţie bine stabilită pre- şi intraoperator.

BIBLIOGRAFIE

1. Fichelle JM, Cormier Ph, Guy P et al. Prevention de l'infection en chirurgie vasculaire. in: *Risques infectieux en chirurgie.* Paris: Edition Ellipse, 1993, 86-95.
2. Haimovici H. *Vascular surgery*. Blackwell Science, 1996, 725-737.
3. Kieffer E, Bahnini A, Koskas F et al. In situ allograft replacement of infected infrarenal aortic prosthetic grafts: results in forty-three patients. *J Vasc Surg* 1993; 17: 349-356.
4. Kieffer E, Fichelle JM. *Infections arterielles*. Edition AERCV, 135-157.
5. Kieffer E, Nicollof AD, Landry GJ, Yeagr RA, Porter JM. *Infections arterielles.* Edition AERCV, 157-165.
6. Nevelsteen A, Lacroix H, Suy R. The superficial femoral vein as autogenous conduit in the treatement of prosthetic infection. *Ann Vasc Surg* 1993; 7: 556-560.
7. Nevelsteen A, Lacroix H, Suy R. Autogenous reconstruction with the lower extremity deep veins: an alternative in the treatement of prostetic infection after reconstructive surgery for aortoiliac disease. *J Vasc Surg* 1995; 22: 129-134.
8. Clagett GP, Bowers BL, Lopez-Viego MA et al. Creation of Neo-aortoiliac system from lower extremity and superficial vein. *Ann Surg* 1993; 49: 218-239.
9. Ehrenfeld WK, Wilbur BG, Olcott CN et al. Autogenous tissue reconstruction in the management of infected prosthetic grafts. *Surgery* 1979; 85: 82-92.

NOUTĂŢI

TEHNICI DE ECONOMISIRE A DERIVATELOR DE SÂNGE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ

Autotransfuzia preoperatorie este cea mai simplă şi mai sigură metodă de reducere a necesarului de material transfuzional şi, de aceea, ar fi ideal ca ea sa devină utilizată pe scară largă în chirurgia cardiacă electivă. Prima donare de sânge pentru autotransfuzie trebuie realizată cu circa 35 de zile înainte de operaţie. Pot fi realizate până la patru prelevări a câte 450 ml, ultima având loc cu aproximativ 72 de ore înainte de operaţia planificată. Există şi o serie de contraindicaţii ale autotrasfuziei: angina pectorală instabilă, stenoze ale trunchiului comun al coronarei stângi de peste 50%, insuficienţa cardiacă (fracţia de ejecţie a ventriculului stâng sub 40%), stenoza aortică sau mitrală severă (gradul III sau IV), valoarea hemoglobinei serice mai mică de 11 g/dl, tulburări de coagulare, hemofilia, defecte eritrocitare congenitale sau dobândite (Cândea V, Vasilescu A. *Medical Business* 2002; 7: 25-27).

Antonia Poiată

TEZE DE DOCTORAT

POLINEUROPATII ÎN BOLI HEMATOLOGICE

Conducător ştiinţific: Prof. Dr. Felicia Ştefanache
Doctorand: Elena Enache

Considerând ponderea mare a bolilor hematologice, dată fiind morbiditatea cu manifestări neurologice în particular neuropatii periferice, pe care le pot determina, dar şi uneori dificultăţile de diagnostic a acestor afecţiuni hematologice cu complicaţii neurologice, am considerat utilă cercetarea clinică corelată cu investigaţii paraclinice, electromiografice si electroneurografice in vederea depistării precoce în stadiul subclinic al neuropatiilor periferice.

Studiul a avut drept scop depistarea precoce a manifestărilor neurologice în bolile hematologice, descifrarea unor mecanisme etiopatogenice în producerea complicaţiilor sistemului nervos periferic în bolile hematologice, stabilirea unor baterii de teste în vederea diagnosticului afecţiunii S.N.P., abordarea terapeutică precoce a polineuropatiilor din boli hematologice.

Pentru studiul propus am selectat 3 loturi de bolnavi. Primul lot a cuprins 51 de bolnavi internaţi în Spitalul Municipal Oneşti în perioada 1996 - 2001 şi diagnosticaţi cu afecţiuni hematologice. Lotul nr. II a cuprins 27 de bolnavi internaţi în Clinica de Hematologie, Spitalul Sf. Spiridon Iasi, în perioada 1996 - 2000. Lotul nr.III a cuprins un număr de 5 pacienţi cu anemie Addison - Biermer internaţi sau examinaţi în Spitalul Municipal Oneşti. La toţi bolnavii li s-a întocmit foaie de observaţie clinică, completată cu examen neurologic, investigaţii de laborator complete (biochimice, hematologice si electrofiziologice). Bolnavii au fost urmariţi clinic şi paraclinic în dinamică la 3 luni şi 6 luni de la examenul iniţial. Diagnosticul de neuropatie s-a stabilit pe criterii clinice si criterii electrofiziologice.

Caracterul studiului este multidisciplinar şi interdisciplinar, întrucât împleteşte complet şi coerent datele hematologice cu cele neurologice.

În baza rezultatelor obţinute se pot emite o serie de concluzii:

- Afectarea neuropatică în bolile hematologice este frecventă şi precoce.
- Diagnosticul în stadiul precoce este posibil prin utilizarea sistematică a investigaţiilor electrofiziologice.
- În simptomatologia clinică manifestările senzitive sunt cele mai precoce şi mai pregnante.
- Tipul dominant de leziune este de demielinizare, leziunea axonală, secundară, survenind în cazurile cu evoluţii prelungite, grave, a afecţiunilor hematologice.
- Anemiile reprezintă afecţiunea cea mai frecventă: 38 de cazuri, respectiv 74,5%, din care: 28 (73,68%) din pacienţi au fost cu anemie feriprivă, 7 (14,42%) cu anemie megaloblastică şi 3 (7,9%) cu anemie pluricarenţială.
- Din grupul de pacienţi cu anemie luaţi în studiu:

  - 24 (63,16%) au semne clinice de ordin subiectiv şi obiectiv în favoarea diagnosticului de neuropatie.
  - 12 (31,58%) prezintă modificări electromiografice şi electroneurografice sugestive pentru diagnosticul de neuropatie. Acestea sunt forme de neuropatie în stadiu subclinic.

CERCETĂRI EPIDEMIOLOGICE PRIVIND RISCURILE PENTRU SĂNĂTATE ÎN CONDIŢII DE EXPUNERE PROFESIONALĂ LA FIBRE MINERALE ARTIFICIALE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Ion Silion
Doctorand : Micaela Mărgineanu

Fibrele minerale artificiale (FMA), sunt produse şi folosite de peste o sută de ani, ca izolatori sau ca întăritori ai diverselor materialelor. Utilizarea acestei categorii de fibre s-a dovedit a fi foarte benefică pentru umanitate, întrucât ele sunt substituenţi de elecţie ai asbestului care şi-a dovedit din ce în ce mai pregnant implicarea, ca factor etiologic, într-o patologie foarte variată. Un timp s-a crezut că înlocuind azbestul cu alte fibre, toate problemele de sănătate ale celor expuşi se rezolvă. Dar sintagma "asbestos-free = risk-free" s-a dovedit din nefericire a fi falsă. Expunerea muncitorilor la concentraţii crescute de FMA în suspensie în aer a pus şi încă pune semne de întrebare în ceea ce priveşte eventuala lor nocivitate pentru organism. Datorită faptului că pe viitor se întrevede o extindere a fabricării şi utilizării FM ca substituent de elecţie al azbestului, în contextul în care există tendinţa ca după anul 2007 (odată cu integrarea în UE) să se interzică şi în ţara noastră exploatarea şi utilizarea azbestului, este necesar ca studiile privitoare la efectele patogene ale FMA să se alinieze cu cele ale ţărilor cu experienţă în acest domeniu. Acesta a fost şi scopul actualei lucrări : de a formula, în urma studiului minuţios al persoanelor expuse la FMA, răspunsuri cât mai corecte faţă de multiplele întrebări care continuă să apară.

A fost investigat un lot expus într-o întreprindere producătoare de FMA (N : 40, vârsta medie 36,03±6,69 ani, vechime profesională medie 15,48±6,48 ani), examinat în 3 etape pe parcursul a 5 ani.

S-au întreprins determinări pentru evaluarea riscului şi studii transversale pentru evaluarea stării de sănătate. Prelucrarea datelor s-a realizat cu programul Statistica, versiunea 4.3.

Determinarea fibrelor minerale artificiale respirabile, a relevat valori cuprinse între 0,20 - 0,89 fb/cc.

În ceea ce priveşte starea de sănătate, au fost semnificativ mai frecvente la lotul expus faţă de lotul martor :

- simptomele iritative (oculare, respiratorii sau tegumentare) ;
- valorile scăzute ale raportului FEV1.0/ FVC şi PEF ; (frecvenţa cazurilor cu valori scăzute este mare încă din prima etapă şi creşte către etapa a III-a a studiului) ;
- modificările radiografice (opacităţile parenchimatoase mici de diverse tipuri) ;
- procentul de aberaţii cromozomice structurale (aberaţiile numerice au fost întâlnite exclusiv la lotul expus) ;
- cazurile cu valori crescute ale IgE ;
- cazurile cu valori crescute ale proteinei p53 ;
- citologia de tip III, corpii feruginoşi şi fibrele nude (la examenul citologic al sputei) ;
- subiecţii cu nivel crescut al lipoperoxizilor.

Din întregul studiu rezidă necesitatea controalelor medicale periodice care să includă măcar RPS, PFV şi citologia exfoliativă. Doar astfel vom putea interveni în mod pozitiv în menţinerea stării de sănătate a persoanelor expuse la FMA.

Prof. Dr. Doc. LAZĂR WASSERMAN UN PIONIER AL MORFOPATOLOGIEI MODERNE

Eminent medic, pedagog şi remarcabil profesor, cercetător de mare prestigiu şi organizator desăvârşit, prof. dr. doc. Lazăr Wasserman şi-a desfăşurat întreaga activitate profesională la Institutul de Medicină şi Farmacie din Iaşi, parcurgând toate treptele ierarhiei didactice şi desfăşurând o bogată activitate ştiinţifică.

Născut în 1909 la Iaşi, Lazăr Wasserman a absolvit în 1929 Liceul Naţional din Iaşi şi în 1936 Facultatea de Medicină din Iaşi. Obţine în 1937 specialitatea în microbiologie, anatomie patologică şi chimie biologică.

Încă din perioada studenţiei (anul 1932), începe să activeze ca aspirant bugetar la Institutul de Anatomie al facultăţii, unde are privilegiul să lucreze sub conducerea marelui savant Gr. T. Popa, căruia i-a fost colaborator apropiat. De fapt, iniţierea în domeniul morfopatologiei a debutat la sfârşitul anului I de studii (anul 1930) când a fost admis să lucreze în Laboratorul de Histologie al facultăţii, unde şi-a însuşit cunoştinţele teoretice şi tehnice de bază ale acestei specialităţi.

În perioada când a lucrat la Laboratorul de Anatomie (1932-1940) a efectuat cercetări de morfofiziologie, aplicând în lucrările experimentale informaţii din domeniile conexe morfologiei (biologie, fizică, fiziologie, microbiologie, patologie generală). Din această perioadă aş menţiona două lucrări care s-au impus şi au fost citate în literatura de specialitate : "Les meninges, leurs dependances et leurs relations" şi "La cerebrostimuline, telle qu´on la connait aujourd'hui" efectuate sub conducerea profesorului Gr.T. Popa.

După ce între 1940 şi 1944 este pus în disponibilitate din motive rasiale, în 1944 este reintegrat preparator la Institutul de Anatomie, iar din 1945 devine asistent cu titlu suplinitor (provizoriu) la Laboratorul de Fiziologie şi Fizică Medicală, sub conducerea academicianului V. Răşcanu. În acelaşi an este numit asistent cu titlu suplinitor la Laboratorul de Anatomie Patologică din Clinica Chirurgicală şi Ortopedică, la conducerea căreia era prof. dr. Gh. Chipail, pentru ca în 1948 să devină şef de lucrări definitiv la acelaşi laborator.

Din 1949 este numit profesor suplinitor al Catedrei de Anatomie Patologică, pentru ca în 1950 să fie numit conferenţiar la aceeaşi catedră, iar ulterior să devină profesor. A obţinut titlul de Doctor în Medicină în 1967, iar în 1971 pe cel de Doctor Docent în Ştiinţe. Din 1970 a fost numit conducător ştiinţific de doctorat în specialitatea Morfopatologie.

Între anii 1950-1962 a fost titularul Disciplinei de Istoria Medicinei, organizând învăţământul acestei specialităţi la I.M.F. Iaşi. În această calitate a elaborat numeroase lucrări privind tradiţiile vechi ale medicinei din Moldova, precum şi rolul deosebit al şcolii medicale ieşene în ştiinţa medicală românească. A colaborat la redactarea unor manuale de Istoria Medicinei publicate sub redacţia profesorului V. Bologa în 1963 şi, respectiv, 1970, publicând şi comunicând şi lucrări din acest domeniu.

Lazăr Wasserman a activat şi în reţeaua sanitară, devenind în 1937, prin concurs, medic secundar la Spitalul Israelit din Iaşi, iar în 1942 medic primar, şi conducând serviciul de Anatomie Patologică al acestui spital. Devine, în 1965, medic primar de Anatomie Patologică, pentru ca ulterior să desfăşoare o activitate de integrare în Spitalul Orăşenesc de Adulţi (actualmente Spitalul Sf. Spiridon) şi în Spitalul de Neuropsihiatrie.

Odată cu crearea, în 1949, a colectivului de cercetări medicale al Academiei R.P.R. Filiala Iaşi, sub conducerea academicianului Jules Niţulescu, a participat la rezolvarea tematicii abordate prin cercetări experimentale şi investigaţii morfologice, funcţionând ca şef al Laboratorului de Anatomie Patologică şi apoi ca şef de sector, din 1950 până în 1969. În cursul activităţii desfăşurate la Institutul de Cercetări Medicale al Academiei a beneficiat de o serie de schimburi de experienţă, atât în ţară, cât şi în străinătate (R.D.G., U.R.S.S.), având ocazia să cunoască organizarea şi preocupările unor valoroase instituţii, experienţa dobândită fiind ulterior valorificată în activitatea desfăşurată în cadrul Laboratorului de Anatomie Patologică al institutului.

Lucrările elaborate în cadrul acestui laborator, în probleme de vitaminologie, aparat cardiovascular şi ulcer gastroduodenal experimental, publicate în ţară şi străinătate, au constituit rezultatul unei activităţi de aproape două decenii de cercetări ştiinţifice. Valoarea lor a fost relevată în diverse sesiuni ale Academiei R.S.R. şi în congrese de specialitate.

Prof. dr. doc. Lazăr Wasserman s-a distins prin remarcabile calităţi didactice şi printr-o valoroasă şi vastă operă de cercetare ştiinţifică.

Menţionez principalele domenii în care Lazăr Wasserman a abordat şi a realizat subiecte originale şi de mare noutate pentru acea perioadă. În studiul sistemului nervos s-a remarcat printr-o suită de cercetări experimentale vizând realizarea hidrocefaliei la câini şi reproducerea experimentală a chisturilor epidermoide intrarahidiene, ca şi prin cercetări anatomo-clinice asupra toxoplasmozei congenitale şi a encefalitei toxoplasmice. O pondere importantă au avut-o cercetările privind aparatul cardiovascular, obţinându-se experimental leziuni vasculare şi/sau miocardice, fie prin carenţa unor vitamine (vitamina A), fie prin administrarea excesivă a altora (vitamina D2), asociindu-se un regim alimentar hipercolesterolic sau doze mici de adrenalină. S-au realizat leziuni de miocardodistrofii experimentale prin hidrocortizon şi fosfat de sodiu după metoda Selye. Prin aplicarea metodelor histochimice s-a constatat o depolimerizare a mucopolizaharidelor şi calcificarea ulterioară a zonelor distrofice din vase la animalele supuse diferitelor condiţii de calcificări. Mai mult, s-a evidenţiat, prin cercetări autohistoradiografice, incorporarea S35 şi Ca45 în leziuni cardiovasculare şi renale. Pentru perioada în care au fost publicate (1971), aceste cercetări reprezentau priorităţi ştiinţifice. Din patologia digestivă semnalăm o serie de cercetări clinico-anatomice, subliniind faptul că, încă din anii 1952-1960, introduce în studiul sistematic al afecţiunilor digestive puncţia biopsie hepatică şi endobiopsia gastrică.

Problemele studiate pe material clinicoanatomic au constituit punctul de plecare al unor cercetări experimentale pentru elucidarea histogenezei şi a patogenezei unor afecţiuni. Dintre aceste cercetări experimentale semnalăm: ulcerul gastric experimental, boala gelatinoasă de origine apendiculară, hepatologie experimentală, hormono-reacţia epiteliului bucal, producerea leziunilor distrofice şi inflamatorii ale muşchilor striaţi prin inocularea virusului Cocsackie, dezechilibre vitaminice şi alimentare.

Dr. Lazăr Wasserman a realizat şi unele inovaţii care au găsit aplicaţii în practica curentă: port-ac pentru puncţia sternală, agitator electric pentru tehnica histologică, adaptarea unui microtom pentru cercetări de histoenzimologie.

Vorbind despre calităţile organizatorice şi despre orientarea modernă pe care dr. Lazăr Wasserman a dat-o anatomiei patologice, trebuie să subliniez introducerea unor metode noi, unele dintre ele în premieră în centrul nostru universitar: puncţia biopsie hepatică, endobiopsia digestivă, metodele de histochimie, autohistoradiografia.

Preocuparea pentru dezvoltarea cercetării experimentale a reprezentat, poate, una din marile pasiuni ale morfopatologului Lazăr Wasserman, experimentul fiind deseori inspirat din fapte clinice, obişnuite, sau din unele cazuri deosebite întâlnite în practica medicală. În realizarea experimentelor, dr. Lazăr Wasserman a beneficiat de o cultură medicală multilaterală pe care şi-a însuşit-o în cadrul stagiilor clinice efectuate în etapa de formare.

A militat pentru introducerea şi extinderea şedinţelor anatomo-clinice pe care le considera un instrument valoros de educare atât pentru clinicieni, cât şi pentru morfologi. A militat pentru o implicare activă a morfopatologului în viaţa de spital, pentru o colaborare strânsă, pentru munca în echipă. Se poate afirma că prin activitatea organizatorică desfăşurată dr. Lazăr Wasserman a reuşit să imprime morfologiei o orientare modernă, integrând-o armonios în specialităţile clinice cu care a colaborat în permanenţă. În acest fel a creat o adevărată şcoală de morfologie, insuflând colaboratorilor şi studenţilor entuziasm şi dragoste pentru cercetarea ştiinţifică şi pentru aplicarea ei în practica de spital.

Era perseverent, tenace, pasionat pentru munca sa, foarte exigent cu cei din jur, dar şi cu sine însuşi. Reuşea să prezinte rezultatele cercetărilor cu atâta elocinţă, astfel încât anatomia patologică se transforma dintr-o specialitate aridă într-una atrăgătoare, chiar fascinantă. Obişnuia să afirme că noi, anatomo-patologii, avem avantajul de a fi cu un pas înainte faţă de clinicieni, pentru că noi “vedem” substratul fenomenelor pe care ceilalţi le presupun sau le intuiesc.

Pentru profesorul, “doctorul” sau “şeful”, aşa cum îl numeam noi, cei care am lucrat sub îndrumarea sa, nu pot să exprim decât un prinos de recunoştinţă şi regretul că soarta nemiloasă l-a răpit prea devreme dintre noi.

Îmi aduc şi acum aminte de anii ‘50, când am fost transferată ca preparator dintr-o clinică medicală, în Laboratorul de Anatomie Patologică. În fiecare dimineaţă când urcam scările spre laborator, începeam să plâng. Numai datorită dr. Lazăr Wasserman am reuşit să accept noul loc de muncă şi să mă acomodez cu specificul său. El a fost acela care m-a antrenat la şedinţele de diagnostic, care m-a iniţiat în tainele microscopului, care mi-a dezvăluit fascinanta lume ce constituie structurile minuscule din care suntem formaţi, care m-a atras spre activitatea didactică. Aş putea să spun că, în mare măsură, ceea ce sunt astăzi îi datorez lui.

Acum, după ce au trecut 30 de ani de la dispariţia sa, noi, cei ce am continuat să activăm în domeniul anatomiei patologice, constatăm că multe din iniţiativele de avangardă pe care dr. Lazăr Wasserman le-a avut au intrat în practica de rutină, ajutându-ne în elaborarea unui diagnostic cât mai rapid şi mai corect.

Dr. Lazăr Wasserman continuă să reprezinte un model. Această evocare a încercat să readucă figura şi personalitatea sa în memoria celor care l-au cunoscut, şi să-l prezinte celor mai tineri, pentru care numele său are doar semnificaţie istorică.

Prof. dr. doc. Gioconda Dobrescu

GÂNDURI DESPRE DR. LAZĂR WASSERMAN

Lazăr Wasserman, născut în anul 1909 la Iaşi, şi-a desfăşurat întreaga pregătire şcolară şi universitară în oraşul său natal. Între anii 1921-1929 a urmat cursurile Liceului Naţional, iar în perioada 1929-1936 a fost student la Facultatea de Medicină. Preocuparea pentru domeniul ştiinţelor morfologice debutează încă de la sfârşitul anului I de studii (iunie 1930), când a început să lucreze în laboratorul de histologie. În anul II (1931), atras de personalitatea profesorului Gr.T. Popa, a solicitat şi a fost admis la laboratorul de anatomie descriptivă, fiind cooptat în colectivul de cercetare experimentală, iar în anul III (1932) a fost numit aspirant bugetar, continuând, în laboratorul de histologie, realizarea cercetărilor microscopice ale unor multiple studii experimentale.

După absolvirea facultăţii, în 1937 obţine prin examen specialitatea de microbiologie, anatomie patologică şi chimie biologică (examen la M.S.O.S.). Tot în anul 1937 devine prin concurs şi medic secundar la Spitalul Israelit din Iaşi.

Merită de subliniat câteva aspecte ale activităţii profesionale a dr. Lazăr Wasserman după ce a fost pus în disponibilitate din cadrul Facultăţii de Medicină, prin legile rasiale din 1940. În perioada 1940-1944 şi-a continuat activitatea didactică, deşi la alt nivel, funcţionând ca profesor de ştiinţe naturale la un liceu de fete, ca profesor la o şcoală de infirmieri şi ca profesor de histologie la colegiul studenţilor evrei din Iaşi. În anul 1942 devine medic primar în cadrul Spitalului Israelit, unde va lucra până în 1946. După reîncadrarea la Facultatea de Medicină, în afară de îndatoririle profesionale specifice, în plan didactic şi ştiinţific, dr. Lazăr Wasserman a desfăşurat şi o bogată activitate medico-socială. În anii 1944-1945, în perioada de refacere a Iaşului, a funcţionat ca medic igienist al oraşului, iar între 1944-1947, ca activist al apărării patriotice, fiind responsabil pentru problemele de igienă. În această calitate s-a implicat în organizarea combaterii tifosului exantematic, fiind coraportor asupra acestui subiect la “Congresul regional al apărării patriotice” din iunie 1945, a fost şi organizator al şcolii de cantiniere în perioada foametei.

Între 1947-1948 a primit sarcina reorganizării publicaţiilor ştiinţifice din centrul universitar Iaşi. În 1948 a fost ales secretar general al Societăţii de Medici şi Naturalişti, participând la reorganizarea postbelică a societăţii şi la reluarea activităţii ştiinţifice a membrilor ei. Tot în 1948 a fost numit redactor responsabil al Revistei Medico-Chirurgicale. Această publicaţie a constituit, în acele vremuri, o importantă posibilitate de difuzare în străinătate a lucrărilor ştiinţifice ale membrilor comunităţii medicale din Iaşi. Din anul 1951 a activat în colectivul de redacţie al publicaţiei “Studii şi cercetări ştiinţifice”, editată de Institutul de Cercetări Medicale al Academiei R.S.R., filiala Iaşi. În cadrul Societăţii pentru răspândirea ştiinţei şi culturii, filiala Iaşi, a elaborat şi a prezentat o serie de conferinţe cu tematică din diverse domenii medicale.

Formarea personalităţii doctorului Lazăr Wasserman ca om de ştiinţă, cercetător, pedagog, practician şi şef de şcoală în domeniul anatomiei patologice şi-a avut originea într-o muncă intensă, completată de curiozitate ştiinţifică, disciplină autoimpusă şi comportament riguros, exprimat cu o voinţă de fier.

Dr. Herman Gottlieb

I-AM FOST ELEVĂ ŞI COLABORATOARE

În anul 1953, după terminarea facultăţii de medicină, am fost încadrată - împreună cu alţi doi colegi, dr. Lorica Gavriliţă şi dr. Gh. Leporda - la Institutul de Cercetări Medicale al Academiei Române - filiala Iaşi, în fruntea căruia era regretatul şi nepreţuitul om de ştiinţă, academicianul Jules Niţulescu.

Câţiva ani, am lucrat în cadrul laboratorului de fiziopatologie, apoi am fost “nevoită” să lucrez cu dr. Lazăr Wasseman, care era încadrat, pe atunci, cu jumătate de normă ca cercetător ştiinţific principal, la Academie. Spun “nevoită” pentru că nu prea voiam să trec sub auspiciile unui conducător care era ştiut ca fiind foarte sever, autoritar, intransigent, şi nu se potrivea cu ceea ce lucrasem până atunci, respectiv fiziopatologie. Trebuia să învăţ altă materie - morfopatologia - şi mai ales cu o persoană cu totul opusă profesorului Jules Niţulescu.

Chiar de a doua zi dimineaţă, incidentul neplăcut s-a produs. Intru în laborator (care era o mică încăpere în podul Institutului de Medicină şi Farmacie), dr. Lazăr Wasserman era la masa de lucru, disecând un şobolan; spun “bună dimineaţa”, mi se răspunde, se uită apoi la ceas cu un gest specific - peste ochelari - şi mă întreabă: “La dumneavoastră cât e ceasul, doamnă doctor?”. Era 8 şi un sfert. Programul era de la 8 la 13. În scurt timp am ajuns să venim de la ora 7 şi un sfert, să stăm până la 14, apoi şi după-amiaza, de la 16 la 20.

M-am obişnuit cu acest program, mai ales că repede am reuşit să prind din tainele acestei specialităţi, şi aceasta datorită modului în care dr. Lazăr Wasserman a ştiut să ne predea, să ne arate modul în care se fac experienţele, teoria şi practica în toată munca specifică morfopatologiei, cum se fac fotografiile la microscop, cum se execută apoi iconografia etc. Nu accepta jumătăţi de măsură în pregătirea profesională, în munca depusă în laborator, în căutarea bibliografiei care trebuia să fie făcută la zi din toate revistele de specialitate. Lucrările ştiinţifice redactate de noi erau controlate, verificate, completate cu deosebită notă critică.

Avea o deosebită capacitate şi cutezanţă în selecţia temelor de cercetare, o profunzime şi o erudiţie în modul de prezentare şi punere a problemelor. Îmi amintesc că, atunci când, profesorul Jules Niţulescu mi-a dat subiectul pentru teza de doctorat, dumnealui a avut unele sugestii pertinente şi foarte bine venite, iar când, în urma participării mele la un curs internaţional de histoenzimologie organizat la Bucureşti, m-am întors cu numeroase cunoştinţe practice, a îmbrăţişat imediat ideea ca rezultatele cercetărilor noastre să fie ilustrate şi prin metode histoenzimatice.

Era un temperament vulcanic, hotărât, ambiţios, necruţător cu cei necorecţi în cercetare. Criticile făcute de dr. Lazăr Wasserman în şedinţele de comunicări erau “de temut”, dar corecte, fără părtinire, şi nici prietenii nu erau scutiţi de observaţii juste şi la obiect.

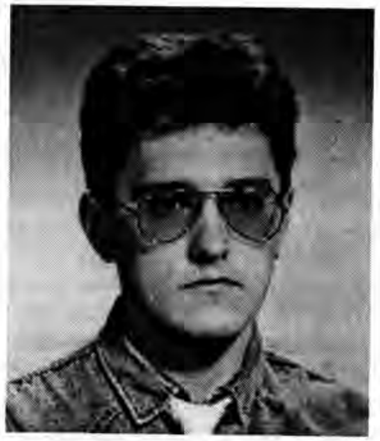
Aborda cu deosebită chibzuinţă cercetări complexe, coordonate abil şi în care folosea cele mai noi tehnici de investigare. Practica investigaţia ştiinţifică cu acel fin spirit de observaţie, cu rigoare, cu competenţă, cu acea logică a minţii care-l caracteriza şi chiar cu talent. Era drept, curajos, zgârcit în aprecieri şi foarte puţin îngăduitor cu cei incorecţi.

Dr. Sonia Dolinescu

Cercetător ştiinţific principal

IN MEMORIAM

DR. RADU CORCACI (07.05.1962-07.04.2003)



S-a stins din viaţă la 7 aprilie 2003 doctor Radu Corcaci, un om deosebit, un cadru didactic de valoare, un ortoped dedicat. S-a născut la 7 mai 1962 la Iaşi şi a urmat cursurile Facultăţii de Medicină din Iaşi, pe care le absolvă în 1988. Urmează apoi perioada de stagiatură de 3 ani, pe care o face în cadrul Spitalului Clinic nr. 1, „Sf. Spiridon" din Iaşi. În octombrie 1991 intră în învăţământul universitar prin concurs, ocupând iniţial postul de preparator, apoi pe cel de asistent universitar la disciplina de Ortopedie şi Traumatologie. În 1994 obţine titlul de medic specialist şi în 1998 cel de medic primar în disicplina de Ortopedie şi Traumatologie. A urmat mai multe stagii de perfecţionare în străinătate, fiind un bun cunoscător al limbilor străine de circulaţie europeană. În 1996 este înscris la doctorat, care, din nefericire, nu s-a finalizat. A fost căsătorit cu Carmen, medic primar în disciplina de Boli Infecţioase.

Ce se poate spune despre un om care a murit înainte de a împlini 40 de ani? Înainte de a începe să vadă cum proiectele tânărului adult devin realitate? Înainte de a spune un cuvânt hotărâtor în meseria pe care a slujit-o cu atât de multă dăruire şi entuziasm? Înainte de a-şi termina proiectele de cercetător şi cariera universitară? Ce se poate spune astfel încât cuvintele să nu se golească de sens şi să nu ne cuprindă tristeţea în faţa unei asemenea nedreptăţi făcute vieţii?

Radu Corcaci a fost până nu de mult printre noi, lucrând cot la cot cu noi, colegi întru meserie chirurgicală şi disciplină universitară. A fost un chirurg talentat, plin de intuiţie şi siguranţă în timpul operaţiilor, plin de compasiune faţă de suferinţă şi plin de solicitudine faţă de nevoile pacienţilor săi. A fost un coleg bun, pe care ne puteam bizui şi la care apelam cu încredere ştiind că ne va ajuta la nevoie şi nu ne va abandona la greu. A fost un cadru didactic energic şi entuziast, doritor să împărtăşească studenţilor din cunoştinţele sale şi, în acelaşi timp, doritor să-şi îmbunătăţească şi să-şi perfecţioneze bagajul de cunoştinţe. A fost un om bun, plin de dorinţa de a trăi şi de a arăta lumii ce poate, un om care, din nefericire, astăzi nu mai este printre noi şi a cărei dispariţie o deplângem cu toţii.

Prin dispariţia prematură a doctorului Radu Corcaci, disciplina de ortopedie a suferit o grea pierdere. În cei 10 ani de activitate profesională doctorul Radu Corcaci a lăsat urme adînci în memoria noastră prin calităţile sale profesionale şi în acest sens stau mărturie sutele de pacienţi operaţi, seriile de studenţi îndrumate de el sau activitatea sa ştiinţifică. Fracturi cum ar fi cele de la nivelul cotului sau bazinului sunt astăzi operate în clinica noastră prin tehnici moderne promovate pentru prima oară în România de doctorul Radu Corcaci. Colectivul medical din care a făcut parte va păstra amintirea unui bun coleg, cu o extraordinară dorinţă de autoperfecţionare.

Colectivul Clinicii de Ortopedie şi
Traumatologie, U.M.F. „Gr.T. Popa" Iaşi

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei *nu vor fi acceptate*. Întrucât cele mai multe probleme le generează BIBLIOGRAFIA, rugăm autorii să consulte cu atenţie instrucţiunile de mai jos. Acestea au fost redactate conform normelor internaţionale.

*

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării ariticolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu ***â*** şi ***sunt***. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE, scrise cu capitale, bold, necentrate, caractere de 12 pcts.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are … (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Instrucţiuni pentru autori

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG, editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0) dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.